



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

### Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

### About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



## Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

## Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

## Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.







LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
MEDICAL CENTER  
STANFORD, CALIF. 94305

**LANE**

**MEDICAL**

**LIBRARY**

*Gift*





LANE LIBRARY. STANFORD UN





**DIE LEHRE**  
VON DER  
**KREBSKRANKHEIT**

VON DEN  
ÄLTESTEN ZEITEN BIS ZUR GEGENWART

VON  
**SANITÄTSRAT DR. JACOB WOLFF**  
PRAKT. ARZT IN BERLIN

MIT 52 FIGUREN IM TEXT



JENA  
VERLAG VON GUSTAV FISCHER  
1907

~~~~~  
**Alle Rechte vorbehalten.**  
~~~~~

Seinem hochverehrten Lehrer

**Herrn Geheimrat Prof. E. v. Leyden**

gewidmet

vom Verfasser.





# Vorwort.

---

Die gewaltigen Fortschritte in der Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die die medizinische Wissenschaft und Kunst in der Neuzeit gemacht hat, haben nicht vermocht, das Dunkel, das die fürchterlichste Krankheit der Menschheit — die Krebskrankheit — umgibt, zu lüften.

Nach wie vor stehen wir dieser unheimlichen Krankheit ratlos gegenüber, wenn es nicht dem Messer des Chirurgen gelingt, frühzeitig den gesamten Krankheitsherd auszurotten.

Aber, abgesehen von der Behandlung, sind wir auch in bezug auf die Aetiologie dieser tödlichen Erkrankung nicht viel weiter, als in früheren Jahrhunderten.

Als ich nun vor etwa sechs Jahren den Gedanken faßte, alles, was wir über die Krebskrankheit wissen, zusammenzustellen, da habe ich mir die Aufgabe leichter vorgestellt, als sie in Wirklichkeit war. Das Material häufte sich in ungeheurer Weise, tausende von Schriften behandeln die Krebskrankheit, teils in monographischer Form, teils zerstreut in den verschiedensten Werken.

Um dieses Riesenmaterial zu ordnen, zu sichten und nach bestimmten Gesichtspunkten zu bearbeiten, dazu müßte man eigentlich seine ganze Kraft einsetzen. Ich glaubte, dieser Aufgabe — die fast einer Darstellung der gesamten pathologischen Anatomie vom historischen Standpunkt gleichkommt — kaum gewachsen zu sein, zumal eine umfangreiche, praktische Tätigkeit mir nur wenig Zeit zu derartigen, zeitraubenden Studien ließ.

Trotzdem wird der Fachmann, wie ich zu hoffen wage, in diesem Werke alles finden, was ihm als Grundlage für fernere Studien dienen kann.

Es ist für den einzelnen Forscher unmöglich, das ungeheure Material über die Krebskrankheit zu beherrschen, auch gab es bisher kein Werk, das von den ältesten Zeiten an bis zur Gegenwart, dem

Arbeitenden einen Gesamtüberblick über diese Krankheit hätte geben können.

Ich glaube daher, daß auch der praktische Arzt, wenn er sich in den Entwicklungsgang dieser bösartigen Krankheit vertiefen will, einen Ueberblick gewinnen wird über das, was wir bis heute über den Krebs wissen.

Der Forscher aber müßte unter allen Umständen über den historischen Entwicklungsgang der Krankheit, deren Aetiologie er zu ergründen sucht, unterrichtet sein.

Leider aber genügen in den seltensten Fällen die Krebsforscher, weder aus der Vergangenheit noch aus der Gegenwart, dieser ersten und notwendigsten Voraussetzung. Viel Druckerschwärze hätte gespart werden können, wenn bei den Krebsforschern die historischen Kenntnisse in bezug auf die Krebskrankheit etwas gründlicher wären.

Der aufmerksame Leser wird in diesem Werke vielfach die Bemerkung finden, daß eine Theorie, die schon längst widerlegt war, aus Mangel an Kenntnissen immer wieder von Forschern mit einem erdrückenden Beweismaterial, das aber schon von anderer Seite durchdacht und erbracht war, bekämpft wurde.

Ganz mit Recht klagte Virchow<sup>1)</sup> über diesen Mangel an historischen Kenntnissen bei den Medizinern:

„Es ist eine der schlimmsten Seiten unserer gegenwärtigen Entwicklungsperiode in der Medizin“ (1870!), sagt er, „daß die historische Kenntniß der Dinge mit jeder Generation von Studirenden abnimmt. Sogar von den selbständigen, jüngeren Arbeitern kann man in der Regel annehmen, daß ihr Wissen im höchsten Falle nur 3—5 Jahre rückwärts reicht. Was vor 5 Jahren publizirt ist, existirt nicht.“

Fast könnte man auch heute noch dies Klagelied anstimmen.

Man mag über den Wert der Geschichte der Medizin denken wie man will — halten doch viele diese Wissenschaft für den Arzt für bedeutungslos, da die Geschichte nur die Irrtümer und Torheiten widerspiegelt — die Geschichte der einzelnen Krankheiten hingegen ist für das Verständnis und die Erforschung derselben von der größten Bedeutung.

„Morbi non eloquentia, sed remediis curantur“ sagt zwar Celsus, und mancher Arzt wird auch bei der Schilderung des Entwicklungsganges unserer Kenntnisse über die Krebskrankheit fragen: „Was wissen wir nun vom Krebs, und wie können wir ihn verhüten und heilen?“

Ich habe mir Mühe gegeben, auf die erste Frage durch diese Arbeit eine Antwort zu geben — die allerdings die meisten kaum

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 10.



befriedigen dürfte; denn an dem Endziel stehen wir noch nicht. Noch wissen wir nicht, wodurch die Krebskrankheit hervorgerufen wird. Noch sind wir bis heute nur auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen.

Aber der Forscher soll eine Grundlage vorfinden, auf der er weiter arbeiten kann. der junge Forscher besonders soll sich erst davon überführen, was bisher schon gedacht, experimentiert und veröffentlicht worden ist, damit er nicht noch einmal schon Durchdachtes wieder dem leidenden Leser vorerzählt oder dem Zuhörer vordemonstriert. Wie wenig Forscher z. B., die den Krebserreger unter den Protozoen suchen, haben sich überhaupt mit der Protozoenkunde beschäftigt!

Es soll deshalb das vorliegende Werk nicht nur eine Darstellung des Entwicklungsganges unserer Kenntnisse über die Krebskrankheit bieten, sondern auch ein zuverlässiges Quellenwerk für alle diejenigen sein, die sich ernstlich mit dem Studium der Krebskrankheit beschäftigen.

Ich habe deshalb mit der größten Peinlichkeit bei der gesamten Literatur stets die Originalarbeiten berücksichtigt und überall dort, wo mir einzelne Werke nicht zugänglich waren, eine entsprechende Notiz gemacht, aus welchen Quellen ich mich orientiert habe.

Bei solchen ausgedehnten Studien der Originalliteratur hat man oft Gelegenheit, die Flüchtigkeit und Fehlerhaftigkeit vieler Arbeiten in bezug auf Quellenangaben kennen zu lernen. Ein Autor schreibt immer von dem anderen ab; hat sich erst einmal ein Fehler in der Quellenangabe eingeschlichen, dann ist dieser aus der Literatur nicht mehr auszurotten. Ich habe mir Mühe gegeben, diese Fehlerquellen aufzudecken, die selbst in die besten Lehrbücher und Monographien Eingang gefunden haben und verweise in dieser Beziehung auf die mannigfachen Anmerkungen.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Ich verweise in dieser Beziehung z. B. auf S. 41, 48, 58 (7),\* 60 (1), 80 (1), 89 (4), 91 (2), 97 (1), 99 (1), 115 (2), 125 (3), 126, 137 (3), 153 (1), 190 (1), 207 (5), 238 (2), 255 (2), 298 (1), 356 (8), 366 (5), 448 (1) etc.

Auch die von Behla zusammengestellte Carcinomliteratur (etwa 5500 Publikationen) ist nicht ganz zuverlässig. Abgesehen davon, daß bedeutende Werke nicht aufgeführt sind, wie z. B. das große Werk von Bougard, ferner die Arbeiten von Boll, Schleich etc., sind z. B. folgende Angaben falsch: Benecke statt Beneke; von Broca's bedeutendem Werk fehlt das Erscheinungsjahr. Carmichael statt Carmichael. S. 85 Nr. 73 (Ueber Rückbildung an Zellen) von Ribbert wird fälschlich Hanseemann zugeschrieben. S. 92 (Nr. 210) Bd. IV statt Bd. IX. S. 99 (Nr. 61) 1895 statt 1896. S. 106 (Nr. 94) Wiener med. W. statt Wiener klin. W. (in Schmidt's Jahrb. ebenfalls falsch zitiert). S. 108 (Nr. 132) 1889 statt 1869. S. 170 (Nr. 162) Bd. VII statt Bd. VIII. S. 175 (Nr. 262) Bost. statt Brit. Nr. 264 ist irrtümlich Ruffer allein als Autor genannt, die Arbeit stammt von Ruffer und Walker. Von Rust S. 177 (Nr. 289) fehlt das bedeutendste Werk — die Helkologie. S. 189 (Nr. 203) M. Seelig statt A. S. 215 (Nr. 128 u. 129) werden irrtümlich Richard v. Volkmann statt Rudolf Volkmann zugeschrieben. S. 216 (Nr. 11) 1872 statt 1873. S. 216 (Nr. 14) 1896 statt 1846. S. 219 (Nr. 79) 1900 statt 1890 etc.

\* Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Anmerkungen.

Ich habe auch stets bei Zitaten genau angegeben, wo das betreffende Werk zu finden ist und mich nicht, wie es leider üblich ist, mit einem einfachen l. c. abgefunden.

Ebenso habe ich mich bemüht, ein zuverlässiges Autorenregister herzustellen. Wertlos sind solche Register, wenn z. B. unter einem Sammelnamen wie Müller, Hoffmann, ohne jegliche Angabe von Vornamen, die verschiedensten Autoren zusammengefaßt werden.

Um einen Abschluß in der Literatur zu erzielen, habe ich nur die Arbeiten, die bis 1905 erschienen sind, berücksichtigen können; kasuistische Mitteilungen sind nur insoweit berücksichtigt worden, als sie einen Fortschritt in der Erkenntnis der Krankheit bedeuteten.

So möge denn diese vorliegende Arbeit ihren Zweck erfüllen! Sollte der Verfasser durch Anerkennung der Zweckmäßigkeit dieser mit unendlicher Mühe verwirklichten Idee zu weiteren Forschungen auf diesem Gebiete angeregt werden, dann ist die Arbeit nicht umsonst gewesen.

Berlin, im August 1906.

Der Verfasser.

---

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Vorwort . . . . .	V—VIII
<b>I. Die Theorie von der Atrabilis . . . .</b>	<b>1—53</b>
<b>Vorwissenschaftliche Medizin . . . . .</b>	<b>3—4</b>
Altes Aegypten . . . . .	3
Papyrus Ebers: Definition des Krebses. Unguentum Aegyptiacum.	
Alte Inder . . . . .	3
Abhandlungen über Krebs in der Ramajana und Ayurveda des Suçruta. Humoralpathologie. Arseniksalbe als Heilmittel. Ferrum candens.	
<b>Wissenschaftliche Medizin . . . . .</b>	<b>4—6</b>
Griechenland . . . . .	4—6
(Vorhippokratische Zeit 960—460 a. Chr.)	
Archilochus und Democedes über Krebsgeschwülste.	
Hippokrates καρκίος resp. καρκίνωμα Bezeichnung für Krebs. Unter- schied von οξύς und καρκίνωμα. Humoralpathologische Anschauung über Krebsbildung. Krebs innerer Organe. Prognosis. Behandlung. Empirische Schule. Symptomatische Behandlung.	
<b>Uebergang der Medizin von Griechenland nach Rom . . . . .</b>	<b>6—15</b>
Methodiker . . . . .	6—15
(1. und 2. Jahrh. p. Chr.)	
Begründung der Solidopathologie: M. Porcius Cato (Kohl als Heilmittel für Krebs). Cancer und Carcinoma als Bezeichnung für Krebs. Einteilung in Cancer ater, albus und fistulosus.	
Asclepiades: Prinzip der Therapie: Contraria contrariis.	
Aulus Cornelius Celsus: Einengung der Bezeichnung Carcinoma und Einteilung in Carcinoma, Ulcus, Thymium, Cancer. Absonderung vieler Geschwülste (Ganglien, Atherom, Steatom, Lipom) vom Krebs, klinische Beobachtung (höckrige Beschaffenheit, Drüsenanschwellung). Prognose und Therapie. Operation.	
Plinius Secundus: Innere Therapie des Krebses.	

- Eklektiker: Aretaeus von Cappadocien und Archigenes:** Beschreibung des Carcinoma mammae. Erste Beschreibung des Uterus- und Darmkrebses. Medicamentum Archigenis.
- Soranus von Ephesus:** Uterusspeculum.
- Rufus von Ephesus:** Beschreibung des melanotischen Krebses.
- Claudius Galenus:** Theorie von der atra bilis als Entstehungsursache des Krebses. Einteilung der Geschwülste in Tumores secundam, supra und praeter naturam. Unterschied zwischen Scirrhus und Carcinoma, Cancer occultus und exulceratus. Erklärung für die Bezeichnung Carcinoma; Therapie, Diät etc.
- Leonides von Alexandrien:** Abgrenzung des Scirrhus vom Cancer mammae. Einziehung der Mamilla als diagnostisches Zeichen für Krebs der Mamma. Energische Operation mit Messer und Ferrum candens.

### Mittelalter . . . . . 15—22

(476 n. Chr. bis Ende des 15. Jahrh.)

- Oribasius:** Gärende Substanz als Ursache des Krebses. Unterschied von der Inflammatio. Behandlung mit einer Rußsalbe (Pompholyx).
- Aetius aus Amida:** Beschreibung des Uteruskrebses. Definition von Thymus und Clavus. Rectumcarcinom.
- Alexander von Tralles:** Lebercarcinom. Behandlung mit Eisenwasser.
- Paulus von Aegina:** Innere Krebskrankheiten. Unterscheidung der chronischen Metritis vom Uteruscarcinom. Erklärung der Bezeichnung von Chironium und Telephia.

### Araber . . . . . 19—22

(7. bis 12. Jahrh. p. Chr.)

- Rhazes:** Galen's Theorie, Therapie des Hippokrates. Nasenkrebs und dessen Unterscheidung von Polypen.
- Abulcassim:** Behandlung mit dem Cauterium actuale.
- Avicenna:** Scirrhus oder Apostema durum. Innere Arseniktherapie.
- Avenzoar:** *Sondenbehandlung bei Magenkrebs. Rektale Ernährung bei Oesophaguscarcinom.*

### Das Abendland zur Zeit der Vorrenaissance . . . 22—31

(13. bis 15. Jahrh.)

### Die Mönchsmedizin . . . . . 22—31

- Schule von Salerno:** Petroncellus (Digitaluntersuchung bei Rectumcarcinom).
- Rogerio:** Beschreibung eines Fungus durae matris. Radikaloperation.
- Bruno da Longoburgo:** Nasenpolypen und Nasenkrebs.
- Teoderico Borgognoni:** Verwechslung von Ule. cruris, Frostbeulen und Elephantiasis mit Krebs.
- Laufranchi:** Radikaloperation.
- Nicolas Florentinus:** Kauterien.
- Bartholomeus Montagnana:** Venäsektion als Therapie des Krebses.
- Giovanni da Vigo:** Einteilung des Cancer in Scirrhus, Cancer und Sephiros. Scirrhus ist gutartig. Operation und Ferrum candens.
- Berengario da Carpi:** Extirpation des krebssig erkrankten Uterus mit glücklichem Ausgang!
- Schulen von Montpellier, Paris und Avignon:** Bernard de Gordon: Innerliche Behandlung des Krebses.
- Henri de Mondeville:** Cancer simplex und compositus. Diagnose. Drüsen. Lieblingsatz des Krebses. Radikaloperation. Cauterium potentiale. Atzkalk und Ruß, genaue Angabe über Anwendung der Atzmittel.
- Guy de Chauliac:** Kauterisation mit Arsenik.
- England:** Gilbertus Anglicus. Entstehung des Krebses aus Fisteln. Erysipel und Herpes.
- Die Medizin in Deutschland zur Zeit der Vorrenaissance:** Gründung von Universitäten

**Hans von Gersdorff:** Unterscheidung von Krebs und „Noli me tangere“. Identifizierung von Karbunkel und Krebs. Spezifische Kräuter zur Heilung des Krebses.

## Die Renaissance . . . . . 31—54

(Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehren.)

## Italien . . . . . 31—39

(16. und Anfang des 17. Jahrh.)

**Andreas Vesal:** Nachweis der Galen'schen Irrtümer. Beschreibung des Scirrhus per transmutationem. Cancer ulceratus keine besondere Krebsform, sondern nur Weiterentwicklung des Cancer occultus. Kritik der Krebsheilungen. Operation mit Ligatur.

**Vidus Vidius:** Entstehung des Krebses in der Haut (erster Anfang der Epithelialtheorie!). Unterscheidung zwischen Elephantiasis und Krebs. In Lungen und im Gehirn kommt kein Scirrhus vor.

**G. Filippo Ingrassia:** Kommentar zu Avicenna. Gehört der Cancer zu den calidis oder frigidis tumoribus? (287 Arten von Tumoren.)

**Gabriele Fallopio:** De tumoribus praeter naturam. Was ist Sephiros? Scirrhus identisch mit Cancer occultus. Venennetze (Krebsfüße) sind kein spezifisches Krebszeichen. Umgebogene Geschwürsränder charakteristisch für Krebs. Diagnose aus der Wirkungslosigkeit der Therapie. Spezifische innere Mittel. Behandlung mit Causticis. Arsenikpaste. Arsenik wirkt nur auf die erkrankten Partien. Benigne und maligne Form des Cancer non ulceratus. Kompression des Tumors und klinische Diagnose. Adhärenz mit den darunter liegenden Partien. Prinzip der Therapie: „Quiescendo cancro, medico quiescendum“.

**Girolano Capivaccio:** Oesophagusstrikturen infolge von Krebs. Sondenbehandlung!

**Fabricius ab Aquapendente:** Trennung der Erysipelas, der Hypertrophien, der Adipositas von den Krebsgeschwülsten. Milz- und Leberkrebs. Geographische Verbreitung der Krebskrankheit (in südlichen Ländern häufiger als in nördlichen!). Künstliche Ernährung bei Oesophaguskrebs durch eine durch die Nase eingeführte Röhre. Rationelle Operationsmethoden. Erster Beginn der Antisepsis. Totalexstirpation des Uterus. Stillung der Blutung durch Ligatur.

**Marcus Aurelius Severinus:** Einteilung der Geschwülste nach der Größe. Genauere Untersuchungen über Steatome, Atherome und Elephantiasis. Aufstellung einer neuen Geschwulstgruppe — Myxosarkom. Absonderung gutartiger Mammatumoren von den bösartigen und die Differentialdiagnose derselben. Exstirpation der Achseldrüsen bei Operation des Mammakrebses.

**Marcello Donato:** Erste pathologisch-anatomische Beschreibung eines Rectumcarcinoms.

## Frankreich . . . . . 39—44

(zur Zeit der Renaissance).

**Gründung des Collège de France.** Uebergang der Barbierchirurgen zu wissenschaftlich geschulten Chirurgen.

**Jean Fernel (Theoretiker):** Abhandlung über den Krebs im Galen'schen Sinne.

**Jean Tagault:** Quellenwerk für die Schriften der alten Schriftsteller. Scirrhus kann in Cancer übergehen. Erklärung für Thymus, Enchymomata, Melasmata, *μυκμίζια*, *ἀρροχοδόρες* etc. Kalk als Aetzmittel für Krebsgeschwüre.

**Pierre Franco:** Erfinder eines dreiarmligen Uterusspeculums.

**Antoine Saporita:** Sanguis crassus Ursache der Condylome und der Thymusgeschwulst. Verschiedenartige Bezeichnung des Krebses, je nach dem Sitze der Geschwulst. Erfolgreiche Penisexstirpation wegen Krebserkrankung.

- Ambroise Paré:** Schriften über den Krebs in französischer Sprache. Sarkom oder Fungus als Bezeichnung für verschiedenartige Krankheiten mit stinkenden Absonderungen. Chancere. Bezeichnung für Krebs. Deutung im Galen'schen Sinne. Statistik mehr Frauen als Männer. Metastasen bei Krebserkrankungen. Operation im Gesunden. Uterusspeculum zur Behandlung von Uteruskrebs. Kompression durch Bleiplatten (Mammacarcinom).
- Jacques Guillemeau:** Heilung eines Brustkrebses durch Arsenikpaste.
- Barthélemy Cabrol:** Vollständige Heilung eines operierten Mammacarcinoms.
- Nicolas Abraham de la Framboisière:** Genauere Beobachtungen über den Verlauf der Krebskrankheit.

**Deutschland . . . . . 44—48**  
(zur Zeit der Renaissance).

- Ausübung der Heilkunst durch Charlatane.** Tiefstand der medizinischen Heilwissenschaft.
- Leonhard Fuchs (Theoretiker):** Anschauungen über die Krebskrankheit. Hauptsächlich aus den Schriften der Alten schöpfend.
- Walter Ryff (in deutscher Sprache schreibend):** Kompilation aus Galen und Avicenna. Erkältung als Krebsursache.
- Johannes Schenk von Grafenberg:** Beschreibung eines großen Carcinoms des Mesenteriums.
- Daniel Sennert:** Kritische Untersuchungen über die Einteilung der Ulcera bei den alten Schriftstellern. Krebs ist contagiös, weil identisch mit Lepra.
- Fabricius Hildanus:** Gute Krebsdiagnose auf Grund vieler Sektionen. Grundlage zur pathologischen Anatomie. Vorzügliche Erfolge bei Krebserkrankung durch Radikaloperation (Ausräumung der Achselhöhle, Ligatur!).

**Holland . . . . . 48**  
(zur Zeit der Renaissance).

- Nicolas Tulpus:** Beschreibung eines schwammartigen Tumors am Auge (Eucanthus) und eines Blasenkrebses (in vivo zum ersten Male diagnostiziert!). Beispiele für die Contagiosität des Krebses. Aetzmittel von Quecksilber und Blei.

**England . . . . . 49**  
(zur Zeit der Renaissance).

- William Clowes:** Heilung von Krebsgeschwülsten durch Handauflegen seitens der Königin.

**Spanien . . . . . 49**  
(zur Zeit der Renaissance).

- Francisco Arceo:** Unguentum Elemi. Genauere Operationsmethode des Mammakrebses.

**Portugal . . . . . 49—50**  
(zur Zeit der Renaissance).

- Roderigo de Castro:** Verschiedenartige Tumoren der Mamma. Besondere Aetzmethode (Sublimat in eine feine Oeffnung des Tumors gebracht).

- Zacutus Lusitanus:** Compiler. Verruca ventriculi (Magenkrebs). Cancer ist contagiös. Der Vapor des ulcerierten Carcinoms ist das infizierende Agens.

**Belgien . . . . . 50**  
(zur Zeit der Renaissance).

- Thomas Eyens:** Genauere Beschreibung der Caustica.

- Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehre von der atrabilis als Ursache des Cancers.** 51—53

- Theophrastus Paracelsus:** Ueberfluß eines Mineralsalzes im Blute Ursache des Krebses. Menstrueller und hämorrhoidaler

	Seite
<b>Uteruskrebs.</b> Lokalistische Theorie (Organe sind der Sitz der Krankheit). Therapie hauptsächlich innerlich. Aeußerliche Anwendung der Chelidonia. Caustica (Terpenthin).	
<b>Pieter von Foreest:</b> Ursache der Krebsbildung ist in dem entzündlichen Prozeß des Blutes zu suchen.	
<b>Johann Baptist van Helmont:</b> Der Archaeus als Ursache der Krebsentstehung. Trennung der Lepra vom Cancer.	

## II. Die Lymphtheorie . . . . . 55—121

(Ende des 17. und 18. Jahrhunderts.)

### Vollständiger Umsturz der Galen'schen Theorie von der Entstehung des Krebses . . . . . 57—80

- Bacon von Verulam:** Einführung der induktiven Methode in die Forschung. Entdeckung der Chylusgefäße (Aselli), des Blutkreislaufs (Harvey), der Lymphgefäße (Budbek Olaeus), der roten Blutkörperchen (Malpighi).
- Frankreich:** René Descartes, Begründer der Lymphtheorie. Die Cartesianische Schule und ihre Theorie von der Entstehung des Krebses durch saure Lymphe.
- Jean Louis Petit:** Radikaloperation des Krebses (Entfernung des Pectoralis major bei Mammacarcinom).
- Antoine Louis:** Gelatinöse und albuminöse Lymphe. Letztere die Ursache der Krebsbildung.
- Le Dran:** Lokaler Beginn des Krebses. Zusammenfassende Arbeit. Kritische Sichtung der bisherigen Literatur.
- Johann Astruc:** Absonderung der Cysten von den Krebsgeschwülsten, gutartiger, bösartiger und schwammiger Krebs. Erste experimentelle Untersuchungen über die Chemie des Krebses.
- Italien:** G. B. Morgagni: Begründung der pathologischen Anatomie. Diagnose der inneren Krebserkrankungen, Trennung des Aneurysma, der Gummata und Exostosen von den Krebsgeschwülsten. Beschreibung von Nasen- und Lungenkrebs. Bekämpfung der Cartesianischen Lymphtheorie durch Morgagni.

#### Preisaufgabe der Akademie von Lyon.

Lösung derselben durch

- Bernard Peyrilhe:** Versuch einer wissenschaftlichen Lösung des Krebsproblems. Einheitliche Natur aller Krebserkrankungen. Entstehungsort der Krebsgeschwülste. Spezifisches Virus als Ursache der Lymphverderbnis. Experimentelle Untersuchungen. Lokale Entstehung und Diathese. Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Degenerationsvorgänge der Krebsgeschwulst. Experimentelle Uebertragungsversuche auf Tiere! Untersuchungen über Rezidive. Behandlung mit Kohlensäure in statu nascendi. Versuch einer antiseptischen Behandlung des Krebses.
- Holland:** Hermann Boerhaave: Vereinfachte Behandlungsmethode. Die Entzündung als Ursache der Krebsbildung. Definition des Begriffs „Tumor“.

#### Deutschland . . . . . 67—78

- Verschiedenartige Systeme und ihre Bedeutung für die Krebsforschung.**  
Das Helmont'sche System als Grundlage für die Theorie des
- Sylvius de la Boe:** Krebs das Produkt eines Kampfes zwischen einem Alkali und einer Säure.
- Michael Ettmüller:** Anhänger dieses Systems. Krebs eine Krankheit sui generis.
- System von Georg Ernst Stahl:** Die Lehre von der Anima, dem Phlogiston und der Plethora.



**System von Friedrich Hoffmann:** Lehre vom Tonus, vom Krampf und der Atonie. Blut- und Lymphstauung als Ursache des Krebses. Anhänger der Hereditätslehre. Prognose abhängig von der Entfernung der Geschwulst vom Herzen. Purgierende Therapie.

**Anhänger mannigfacher Systeme:** Verworrene Ansichten. Martin Schumacher. Laurentius Heister (Anfänge einer Statistik). L. G. Klein. J. Allen. Gmelin und Gärtner (Anwendung von Antiseptica [Sublimat und Alkohol] zur Behandlung des Krebses). Chemische Untersuchungen der Krebageschwulst. Johann Eller (Caries identisch mit Cancer, Ulcus serpens corneae identisch mit Cancer corneae). Gottlieb Tenzer. A. Schrage. Friedrich Nicolai (genuine, fungöse und skrophulöse Krebsformen. Aeußere Anwendung der Mohrrüben (Kohlensäureentwicklung!).

**Wiener Schule:** Gerhard van Swieten: Anhänger der Humoralpathologie und der Cartesianischen Lymphtheorie.

#### **Schweden.**

Peter Bierchen (Differentialdiagnose zwischen Skropheln, Lues und Cancer). Unabhängigkeit von Systemen.

**Einzelne Theorien:** Insektentheorie von Schumacher und Justamond. Hydatidentheorie von Adams. Schwefelwasserstofftheorie (Crawfort). Sauerstofftheorie von Whistling.

#### **England . . . . . 78—88**

**Uebergang von der Humoral- zur Solidarpathologie in der Krebsforschung.**

Alexander Monro: (Lymphstauung als Ursache der Krebsentstehung), Gegner der operativen Behandlungsmethode, Krebs aus einer Diathese hervorgehend.

W. Cullen: Gegner der Humoralpathologie. Das Nervensystem Sitz aller Krankheiten. Einteilung der Geschwülste. Erklärung für Melaena. Magenblutung als Ursache.

**Hunter'sche Lymphtheorie:** Bekämpfung der Cartesiani'schen Lymphtheorie. Bacon's Methode. „Lymph coagulating“ Ursache des Krebses. Unterschied zwischen der Hunterschen und Cartesianischen Lymphtheorie. Tumoren Erzeugnisse des Organismus. Kompressionsmethode. Anregung zu anatomischen Untersuchungen der Krebsgeschwülste.

Anatomische Periode (Anfang des 19. Jahrhunderts).

England: Society for investigating the Nature of Cancer. Versendung von Fragebogen (Sammelforschung).

Untersuchungen über den Fungus durch die englischen Forscher William Hey und John Burns. Beschreibung des Fungus haematodes. Trennung des Fungus haematodes vom Cancer durch James Wardrop. Anatomische Beschreibung der Struktur des Scirrhus. Verwirrung in der Fungusfrage. Abernethy's Definition der Sarkome.

Die Fungusfrage in Frankreich: Maunoir's Fungus medullaris. Versuch, Klarheit in dieser Frage herbeizuführen durch Maunoir. Einteilung der Geschwülste nach der Art des Gewebes! Chemie des Fungus medullaris.

Stellungnahme der italienischen Forscher zur Fungusfrage (Scarpa) und der deutschen Forscher (Zimmermann: Fungus nicht identisch mit Krebs: Fungus besteht aus Nervenmasse).

Pott's Untersuchungen über den Schornsteinfegerkrebs (chimney sweeper). Astley Coopers Trennung der Knorpel- und Knochengeschwülste von den Krebstumoren. Hodgkin's Cystentheorie.

E. Home's erste Untersuchungen der anatomischen Struktur des Krebses mittelst Mikroskop. Lymphkörperchen als Grundelemente des Krebses.

#### **Der Stand der Krebsforschung in Frankreich am Ende des**

**18. und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts . . . 88—96**

Erste wissenschaftliche anatomische Grundlage. Bichat's Bindegewebslehre. Solidar-pathologische Richtung.

Bichat: Begründer der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Die Gewebe Sitz der Krankheit. Einheit aller Cancerarten. Das Tissu

cellulaire Ursprungsstätte des Cancer. Unterscheidung von Stroma und Parenchym. Entartung des Bindegewebes Ursache des Krebses. Anatomische Untersuchung des Krebsgewebes und der Gefäße in Krebsgeschwülsten. Vitalistische Anschauung über die spezielle Krebsätiologie.

**Jean Nicolas Corvisart:** Begründer der Pariser pathologisch-anatomischen Schule. Untersuchungen über den Krebs des Pylorus.

**René Theophile Hyacinth Laënnec:** Reformator der modernen Pathologie. Einteilung der Geschwülste nach wissenschaftlichen Grundsätzen in homologe und heterologe. Harter Krebs und weicher Krebs, oder Encephaloid. Makroskopische Untersuchungen über Entstehung und Wachstum des Encephaloid. Beziehungen der Organgewebe zur Krebsbildung. Verwirrung in bezug auf Fungus und Encephaloid.

**Guillaume Dupuytren:** Experimentelle Untersuchungen über die Kontagiosität des Cancers.

**Jacques Delpech:** Krebsdiathese Ursache der Cancerbildung.

**Bayle und Cayol:** Sammelwerk. Trennung der Ulcères cancéreux von dem Cancer ulceré. Diagnostische Irrtümer bei Mammatumoren. Anhänger der Diathesenlehre.

### **Die humoral-pathologische Richtung der Bichat'schen Schule 96—104**

**Rückgang in der Krebsforschung.**

**François Broussais:** Entzündungstheorie. Krebsbildung durch Entzündung. Scirrhus und Encephaloid. Revulsivische Behandlungsmethode des Krebses.

**Breschet und Ferrus:** Anhänger der Broussais'schen Lehre. Ausschüttung einer Matière coagulable aus den Kapillaren als Ursprung des Krebses. Wachstum durch die „Lympe coagulable“. Cancer durch Entzündung lebendigen, Carcinom durch Entzündung toten Gewebes erzeugt.

**Lobstein's Lymphtheorie:** Die Lymphe Grundsubstanz aller Gewebe und Tumoren. Plastische Lymphe Homöoplasie und Heteroplasie. Biologisch verändertes Lymphmolekül Ursache der Krebsbildung. (Kakoplastische Lymphe.) „Pus ichoreux“ des Cancer Ursache der zerstörenden Wirkung des Krebses.

**Gabriel Andral's Sekretionstheorie:** Störungen der Sekretion Ursache des Krebses. Homogene und heterogene Gewebsstruktur. Scirrhus ist eine Hypertrophie des Zellgewebes. Definition des Sarcome médullaire, des Fungus haematodes und des Encephaloid.

**J. L. Bégin:** Sammelwerk. Vereinigung beider Richtungen der Bichat'schen Schule. Untersuchungen über Rezidive. Diathese Ursache derselben.

#### **Fortsetzung der von Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol**

#### **begründeten solidarpathologischen Richtung . . . 104—109**

**Josef Récamier:** Pathologisch-anatomische Untersuchungen über den Krebs (diffuse und circumskripte Krebsaffektion). Krebsige Erkrankung der Venen. Hypertrophischer und atrophischer Scirrhus. Degeneration und Metastasen des Krebses. Naevus als Ausgangspunkt des Krebses. Gallertige Erweichung des Scirrhus. Aetiologie: Entzündungsvorgang.

**Léon Jean Cruveilhier:** Hervorragender Krebsforscher. Einteilung der Krankheiten nach pathologisch-anatomischen Veränderungen der Gewebe. Cancer ist eine Degeneration cancéreuse des normalen Gewebes. Lues als Aetiologie des Cancers. Carcinom und Encephaloid identisch. Verschiedene Degenerationsformen des Krebses Cancer fragile und Cancer mélanique. Entdeckung des Krebsaftes als spezifischen Bestandteil des Krebses! Colloidkrebs. Die Venen als Ausgangspunkt des Krebses.

#### **Die Krebslehre in Italien . . . . .**

**109—110**

(Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts).

**Antonio Scarpa:** Scirrhus Vorstadium des Cancer. Veränderung der Talgdrüsen bei Krebserkrankung. Fungus identifiziert mit Struma.

**Die Lehre von der Krebskrankheit im ersten Drittel des  
19. Jahrhunderts in Deutschland . . . . . 110—119**

**Unwissenschaftlich:**

August Gottlieb Richter: Einteilung der Geschwülste in entzündete und unentzündete. Atra bilis Ursache des Scirrhus. Dyskrasie, Stasis, spezielle Ursachen. Humoralpathologische Anschauungen. Rückschlag ins Altertum! Induration und Scirrhus identisch.

Ernst Baumann: Untersuchungen, ob Alkali, oder Säure Ursache des Krebses.

Josef Wattmann: „Zweckwidrige Lebenskraft“ Ursache aller Geschwülste.

**Wissenschaftlichere Richtung: Klinisch-ätiologisch:**

Johann Nepomuk Rust: Helkologie. Krebs spezifische Krankheit. Vererbbarkeit des Krebses. Spezifische, anatomische Symptome des Krebses. Die Hypothese von einem spezifischen Gift!

**Anatomisch:**

Adolf Wilhelm Otto: Beschreibung einer alveolären, krebssigen Gallertgeschwulst des Magens.

**Versuch einer Klärung der Fungusfrage durch**

Philipp Franz v. Walther: Krebstheorie. Unterscheidung des Scirrhus von der Induration. Der Verwitterungskrebs. Carcinom, Medullarsarkom, Struma (Scarpa) und Markschwamm sind synonym. Kritik der Maunoir'schen Identifizierung des Fungus haematodes mit den Telangektasien. Walther ist Anhänger der Lobstein'schen Lymphtheorie.

Allgemeiner Ueberblick über die Krebslehre in Deutschland zu dieser Zeit.

Schmalz, Compendium: Einteilung der Geschwülste in der Art von Celsus. Harter, weicher, Pigment- und Blutkrebs. Ablagerung albuminöser Stoffe aus dem Blut in das Gewebe.

Anhang: Geschichte der Melanose des Pigment- und Blutkrebses. Rokitsansky's Phlebitis cancerosa.

Literaturverzeichnis sämtlicher bis zum Jahre 1836 erschienenen Schriften über den Krebs . . . . . 119—121

**III. Die Blastemtheorie . . . . . 123—215**

**Die Entdeckung der Zelle und deren Einfluß auf die Lehre von  
der Krebskrankheit . . . . . 125—133**

Die Lehre von der freien Zellbildung. Geschichte des Mikroskops. Untersuchungen über die Zelle von Schleiden, Brown und Schwann. Untersuchungen der Krebgeschwülste in bezug auf ihre zellige Struktur durch Schwann und Broca. Prioritätsstreitigkeit in bezug auf die Zelle als Grundsubstanz der Gewebe zwischen Raspail und Schwann. Schwann's Verdienste.

**Die Lehre von der freien Zellbildung und ihr Einfluß auf  
die Krebstheorie in Deutschland.**

Johannes Müller: Untersuchungen mittelst Mikroskops. Epochenmachendes Werk: Ueber den feineren Bau etc. der krankhaften Geschwülste. Das Carcinoma reticulare. Nachweis des cellularen Baues der Geschwülste. Struma und Zellen als Grundsubstanz der Geschwülste. Carcinoma alveolare. Chemische Untersuchung des gallertartigen Krebses. Mikroskopische Untersuchungen des Carcinoma melanodes, medullare und des Markschwammes. Endogene Zellbildung in Krebgeschwülsten. Geschwülste: Kropf, Krebs, medullare Carcinome. Bestandteile: epitheliale, krebsspezifische Elemente. Carcinom besteht aus epithelialen Geweben. Klinische Diagnose. Krebs, Leukämie. Wunde Punkte in Müller's Untersuchungen über den Krebs. Schiller's morph. und krebsspezifische. Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige.

	Seite
<b>Die Lehre von den spezifischen Elementen des Krebses .</b>	<b>133—153</b>
„Die geschwänzten Körperchen.“ . . . .	133—134
<b>Die Bestrebungen zur Auffindung spezifischer Elemente des Krebses. Die Blastemtheorie: (Freie und gebundene Zellentstehung). Bedeutung der geschwänzten Körperchen (Frerichs-Virchow).</b>	
<b>Die Lehre von der spezifischen Zelle . . . .</b>	<b>134—145</b>
Der Pseudocancer.	
Unterschied der Art der mikroskopischen Untersuchungen der Tumoren bei deutschen und französischen Forschern.	
<b>Hermann Lebert: Einteilung der Geschwülste in homöomorphe und heteromorphe. Klassifikation der Elemente. Spezifität der Krebszelle. Absonderung des Pseudocancer oder Cancroids. enthält nicht die spezifische Zelle, Gutartigkeit des Cancroids. Unität aller Krebsgeschwülste. Entwicklung der Krebszelle aus dem Blastem. Metamorphosen der Krebszelle.</b>	
Das Epithelioma und seine Trennung von den Krebsgeschwülsten.	
<b>Adolf Hannover: Anhänger der Lehre von der spezifischen Krebszelle. Absonderung des Epithelioma. Das Pflasterepithel als Ausgangspunkt dieser Geschwulst. Pathologisch anatomische Untersuchungen des Epithelioma. (Zellnester!) Entstehung der Epithelialzellen aus präexistierenden. Unterschied zwischen Epithelwucherungen der Haut und dem Epithelioma. Klinische Symptome. Unterschied zwischen der Carcinom- und der Epithelialzelle.</b>	
Die Anhänger und Gegner der Lehre von der spezifischen Zelle.	
<b>Anhänger der Lebert'schen Lehre in Frankreich: Sédillot, Charles Robin. Genauere Einzelheiten über die spezifische Zelle.</b>	
<b>In Deutschland: Gottlieb Gluge, Frerichs (Gesetzlosigkeit der Entwicklung der Krebszelle), Führer.</b>	
<b>Gegner der Lebert'schen Lehre in Deutschland: Julius Vogel: Krebszellen und Entwicklungszellen. Mannigfache Formen der Krebszelle. Rudolf Virchow: Veränderung der Zelle durch mechanische Ursachen. Epithelzelle und Krebszelle sind identisch. Carl Bruch: Zusammenfassung der charakteristischen, anatomisch-mikroskopischen Merkmale der Krebsgeschwulst. Bedeutung der Elementarkörnchen. Definition der Krebszelle als eine biologisch veränderte Zelle. Analogie der Krebszelle mit der Embryonalzelle. Joseph Gerlach: Gegner der spezifischen Elementarteile des Krebses.</b>	
<b>Gegner der Lebert'schen Lehre in Frankreich: Velpeau: Hervorragender Krebsforscher. Ausgedehnte mikroskopische Untersuchungen. Vorkommen der Lebert'schen spezifischen Zelle in gutartigen Geschwülsten.</b>	
<b>Die Lehre von der Spezifität der Zellkerne und der endogenen Zellbildung! . . . . .</b>	
<b>145—149</b>	
Virchow's Bruträume. Was ist eine Zelle? Wie entstehen der Zellkern und die Kernkörperchen? Unterschied der Krebszelle von einer normalen Zelle (Bruch).	
Spezifität der Zellkerne. Anhänger dieser Lehre in Frankreich: Follin: Cancer nucléaire. Degeneration der Zellkerne.	
Spezifität der endogenen Zellbildung: Anhänger: Remak. Gegner: Frerichs. Vorkommen endogener Zellbildung auch in gutartigen Tumoren.	
Virchow's Untersuchungen über die endogene Zellbildung. Vakuolen präexistieren in den Zellen. Identität mit den Knorpelhöhlen. Bruträume! Teilungsvorgänge dieser Bruträume bei Cancroiden. Gegner jeden spezifischen Elements in Krebsgeschwülsten.	

Weitere Unterstützung der Lebert'schen Lehre in Frankreich: Courty's Untersuchungen über die spezifische Zelle.

**Die Lehre von der spezifischen Struktur des Krebses . 149—**

(Zellnester. Stroma.)

August Förster's Untersuchungen über die charakteristische Struktur der Krebsgeschwülste. Vogel's Untersuchungen der Krebsfasern. Bildung des Stroma. Stroma ist eine sekundäre Bildung (Bruch). Bedeutung des Stroma für die Krebsgeschwulst (Josef Engel). Genauere Untersuchungen des Stroma durch Virchow. Abhandlung Rokitansky's über das Stroma. Genetische Untersuchungsmethode. Wichtigkeit des Stroma. Bestandteile. Faserkrebs und Gallertkrebs. Der strukturlose Hohlkolben und seine Bedeutung für die Entstehung des Krebsgerüsts. Stroma pathognomonisch für Krebs (Gerlach).

Einzelne, allgemein charakteristische, pathologisch-anatomische Erscheinungen der Krebskrankheit. Der Krebssaft. Die Metamorphose der Zelle und des Stroma. . . . . 153—1

Mikroskopische Untersuchung des Krebsstoffes durch Lebert. Chemische Untersuchung durch Bibra und Mulder. Krebsstoff als pathognomonischer Bestandteil der Krebsgeschwulst. Bedeutung des Krebsstoffes nach dem Urteil deutscher und französischer Forscher. Erweichung und Verschwärung für Krebs pathognomonisch. Untersuchungen Führer's über die Erweichung der Krebsgeschwulst. Zelle als Sitz der Erweichung (Vogel). Entstehung der Krebsjauche. Untersuchungen Rokitansky's über die Erkrankung des Krebses. (Nekrose. Verseifung. Verschrumpfung.) Untersuchungen Virchow's über die Fettmetamorphose des Krebses. Spontanheilung des Krebses. Verhornung der Krebszellen (Führer).

Die Blastemtheorie. Vogel's Analogiegesetz. Die Krasenlehre. Mikroskopische und chemische Untersuchungen des Blutes auf spezifische Bestandteile. Langenbeck's positive Impfexperimente. Parasitäre Zelltheorien. Metastasen. Sympathische Krebse. Lokales Wachstum. Rezidive. Diathesenlehre . . . . . 159—1

Untersuchungen über den ersten Entstehungsort des Krebses. Zelle als Ursprungsstätte. Freie Zellbildung aus dem Blastem. Anatomische Untersuchungen über die Natur des Blastems (Vogel, Virchow u.a.). Blastem ein Blutexsudat. Transformation des Gewebes bei der Krebsbildung. (Substitution. Velpeau.) Biologische Untersuchungen des Blastems. Vogel's Analogiegesetz. (Allgemeine und spezielle Blasteme. Entwicklung des Blastems nach dem Gesetze der Analogie.) Das Verhältnis der Krasenlehre zu dem Vogel'schen Analogiegesetz. Geschichte der Krasenlehre (Andral, Engel, Rokitansky). Die Humoralpathologie ein Hemmnis für die Erforschung des Krebsproblems. Engel's Lehre von der Krebsdyskrasie. Rokitansky's Krebskrase. (Tuberkulose und Krebs schließen sich aus!) Entstehung des Blastems nach Rokitansky. Bekämpfung des Vogel'schen Analogiegesetzes durch Rokitansky's Krasenlehre. Anhänger des Vogel'schen Analogiegesetzes: Paul Broca. Pathologische Anatomen als Krebsforscher. Einseitige Forschungsmethode. Schuh als Forscher vom klinischen Standpunkte. Chemische und mikroskopische Untersuchung des Blutes auf spezifische Bestandteile. Der Blutcancer. Bekämpfung der Bluttheorie durch Cruveilhier. Untersuchungen der Krebsgeschwülste auf spezifische chemische Stoffe (Käsestoff, Engel's Krebsin, Führer's Plasma). Führer's Einteilung der Blasteme. Langenbeck's Untersuchungen über den Venenkrebs. (Entwicklung der Krebszellen aus dem Blute.) Entdeckung Langenbeck's von der Lebensfähigkeit und Wucherungsfähigkeit der Krebszelle. (Metastasen durch Verschleppung von Krebszellen!) Langenbeck's Tierexperimente (Einspritzung frischen Krebsstoffes in die Blutbahn mit positivem Erfolg!). Nachprüfung dieser



Experimente durch Follin und Velpeau. Klencke: Die Krebszelle ein selbständiger Organismus (Parasit), als Erklärung für das Gelingen der Langenbeck'schen Experimente. Vogel's Einwände. Das Rätsel der Metastasen. Geschichte der Metastasen. Johannes Müller's Keimkörper. Germinationstheorie. Récamier's und Virchow's Erklärung. Fernwirkung. Sympathische Krebse.) Langenbeck's Experimente als Aufklärung für die Metastasen. Bruch's Kritik der Experimente. (Transplantation von Zellen, aber keine Impfung.) Untersuchungen über das Wachstum des Krebses. (Intussusception und Juxtaposition.) Lebert's Untersuchungen über das Wachstum. Bedeutung des Bindegewebes, der Zellen, des Krebsaftes und des Stroma für das Wachstum des Krebses. Das Gefäßsystem des Krebses. Erklärung der Rezidive. Lokal oder Diathese?

### Die Einteilung der Geschwülste . . . . . 178—215

Gutartige und bösartige Geschwülste. Die verschiedenen Formen des Krebses zur Zeit der Blastemtheorie. Aussonderung alter, bisheriger Abarten. Aufstellung neuer Gruppen. Chemische Untersuchung derselben.

Übersicht über die bisherige Art der Einteilung der Geschwülste. Kennzeichen der gutartigen Tumoren nach Johannes Müller. Die Laënnec'sche Einteilung verdrängt die Lebert'sche Einteilung der Geschwülste (Henle, Vogel). Mikroskopische Diagnose des Krebses (Vogel). Virchow's Heterologie, Heterochronie und Heterometrie als Einteilungsprinzip der Geschwülste. Bösartige Geschwülste nach Virchow. Klinische Einteilung der Geschwülste nach Schuh und Velpeau. Broca's Einteilung der Geschwülste in homöomorphe und heteromorphe. Kritische Sondernung der nicht krebsigen Geschwülste von den Krebsen. Stellungnahme zu dem Fungus. Neue Krebsarten: Der Zottenkrebs (Rokitansky). Henle's Syphonoma. Untersuchungen über den Zottenkrebs von Bruch, Gerlach, E. H. Weber u. a. Der Zottenkrebs ist keine selbständige Krebsform (Virchow). Chemische Untersuchungen der Krebsgeschwulst (Bibra u. a.). Das Osteoid (Johannes Müller). Untersuchungen über das Osteoid durch Gerlach und Volkmann. Der Gallertkrebs: Verworrenheit der Ansichten über diese Krebsform. Genauere Untersuchungen von Cruveilhier. Erste histologische Untersuchung von Johannes Müller (Collonema). Beziehungen des Gallertkrebses zu den Colloidgeschwülsten. Untersuchungen von Frerichs. Chemische Beschaffenheit der Gallerte. Ist der Gallertkrebs bösartig? (Rokitansky). Trennung des gallertigen Sarkoms vom Gallertkrebs (Rokitansky). Untersuchungen Rokitansky's über den Gerüstbau und die Gallerte des Gallertkrebses. Gallerte ein freier Erguß des Blastems. Vorkommen des Gallertkrebses. Lebert's Ansichten über den Gallertkrebs. Die Natur der Colloidkörperchen. Stellungnahme Hannover's und der englischen Krebsforscher zum Gallertkrebs. Untersuchung der Colloidsubstanz durch Führer. Stellung Virchow's und Buhl's zum Colloidcancer. Herkunft der Gallerte. Untersuchungen der Gallerte von Schraut, Förster und E. Wagner. Der Cystenkrebs: Rokitansky's Beschreibung. Cruveilhier's Cystencancer. Cancer vesicularis (Schuh). Cancer anormal (Velpeau): Das Chlorom (grüner Krebs). Erste Beschreibung von Aran. Panzerkrebs (Bahrs). Velpeau's „Squirrhe en cuirasse“.

### Das Sarkom.

Die bisherige Auffassung über die Natur dieser Geschwulstform. (Galen, Abernethy, J. Vogel). Lebert's „Tumeurs fibroplastiques“. Untersuchungen von Houel (Tumeurs embryo-plastiques). Abart der Sarkome: Robin's „Tumeurs avec plaques à noyaux multiples“. Paget's Myeloid. Stellung der deutschen Autoren (Schuh und Wedl) und der englischen Forscher zu der Sarkomfrage. Genauere Untersuchungen über die anatomische Natur der Sarkome durch R. Volkmann. Virchow's Einreihung der Sarkome in die Gruppe der Binde substanzgeschwülste.

### Das Cancroid und das Epitheliom.

Die spezifische Zelle und das Cancroid. Ist das Cancroid eine bösartige Geschwulst? Hautkrebse, Pott's Schornsteinfegerkrebs gehören zu den Cancroiden. Verwirrung durch Lebert's Pseudocancer. Stellungnahme Lebert's zum Hannover'schen Epitheliom. Förster's Papillome. Epithelioma gehört, nach Lebert, zu den Cancroides de la peau. „Globes épidermiques“ charakteristisch für Cancroide. Anhänger der Lehre von der „spezifischen Zelle“ verneinen die Krebsnatur des Cancroids. Klinischer Verlauf des Cancroids spricht gegen Krebs. Die Gegner der Lehre von der spezifischen Zelle rechnen das Cancroid zu den Krebsen. Der Befund von Intercellularsubstanz in Epitheliomen durch Rokitansky. Ecker's Untersuchungen über die epitheliale Abstammung des Epithelioms. Verschiedenartige Ansichten über das Cancroid. Bennett's Cancroid (Geschwulst mit krebsigem Charakter, aber nicht krebsigem Bau).

Virchow's Stellungnahme zu der Cancroidfrage. Definition des Krebses. Cancroidalveolen. Die Aehnlichkeit der Struktur mit der der Cholesteatome. Hannover's Einwände gegen Virchow's Untersuchungen. Schuh's flacher Krebs. Histologischer Unterschied zwischen Carcinom und Cancroid nach Förster. Feinere Untersuchungen über die Entstehung des Epithelialkrebses. Unterschied der Entwicklung normaler Horngebilde von der des Epithelialkrebses (J. Bessel). Folliculäre Form des Epithelioms (Führer).

### Der Zylinderepithelkrebs.

Bidder's und Reinhardt's erste Untersuchungen. Mikroskopische Untersuchung dieser Krebsform durch Förster.

Ist in dem Cancroid, Epitheliom und Cylinderepithelkrebs Krebsstoff vorhanden? Im bejahenden Sinne: Hannover und Cruveilhier. Cancroid identisch mit Krebs nach der Ansicht deutscher Forscher. Englische und französische Forscher sind geteilter Meinung. Untersuchungen der Ausbreitungswege des Cancroids durch französische Forscher (das Cancroid verursacht keine allgemeine Generalisation). Gegenbeweis von Paget und Virchow erbracht. Velpeau's Vortrag über Virchow's Befunde. Weitere Beobachtungen über Generalisation des Cancroids. Diskussion in der Pariser medizinischen Akademie (1854) über die Spezifität der Krebszelle, die Malignität des Pseudocancer und über die Heilbarkeit des Krebses. Einteilung des Cancroid nach Houel.

Das Ulcus rodens (Jacob). Weitere Untersuchungen dieses Tumors durch Lebert, Paget und Rokitansky.

## IV. Die Cellularpathologie und ihre Bedeutung für die Krebslehre . . . . . 217—326

### Histogenetische Periode . . . . . 217—326

#### Virchow's Keimstock-(Bindegewebs-)theorie 1853 . . . 220—225

Virchow's Untersuchungen über die Zellentstehung. Das Gesetz der kontinuierlichen Entwicklung. Omnis cellula e cellula! Wichtigkeit dieser Entdeckung für die ganze Pathologie. Art der Zellvermehrung. Heteroplasie der Neoplasmen. Endogene Zellvermehrung bei Carcinomen. Prioritätsstreit zwischen Remak und Breuer. Virchow's Theorie von der Entwicklung der Cancroidzellen aus den Bindegewebskörperchen! Die Bedeutung des Reizes für diesen Vorgang. Das Bindegewebe als Keimstätte aller Krebsgeschwülste. Anhänger dieser Theorie: Pohl, Senftleben, O. Weber, E. Neumann u. a. Virchow's topographische Geschwulstlehre.

**Die Bekämpfung der Virchow'schen Bindegewebstheorie . 225—226**

(Remak's Keimblättertheorie.)

Die 3 Keimblätter. Differenzierung derselben und Entwicklung der einzelnen Organe. His'sche Untersuchung über den Urnierengang und das Endothel. Remak's Lehre von der Entwicklung der Epithelialzelle aus der Epithelialzelle. Verirrte embryonale Keime.

**Die Epithelialtheorie . . . . . 226—241**

Nachweis der Entstehung der Epithelialkrebsen der Haut aus dem Ektoderm durch Carl Thiersch.

Ecker's und Mayor's Ansichten über den Epithelialkrebs. Historische Uebersicht über den Werdegang der Epithelialtheorie. Thiersch's epochemachendes Werk! Systematische Untersuchungen über die Herkunft der epithelialen Zellen in den Krebsgeschwülsten. Störungen des statischen Gleichgewichts zwischen Bindegewebe und Epithel als Ursache der Krebsbildung. Degenerationerscheinungen der Krebsgeschwulst. Diagnosenstellung (Stückchenuntersuchung!). Die 3 Arten der Recidive.

Weiterer Ausbau der Epithelialtheorie durch Billroth und Waldeyer.

Billroth's Unterscheidung von Bindegewebs- und Epithelialkrebs. Einwände gegen Thiersch's Theorie. Erklärung für das Vorkommen von Epithelialkrebsen an Stellen, die normalerweise kein Epithel haben. Die Affektion der Lymphdrüsen und die Epithelialtheorie. Thiersch's Transplantationstheorie. Billroth's Uebergang zu der Thiersch'schen Epithelialtheorie. Billroth's Erklärung der Metastasenbildung bei den Epithelialkrebsen. Billroth's Einteilung der Krebsgeschwülste.

Waldeyer's Untersuchungen über den epithelialen Ursprung aller Carcinome: Die intra- und interlobuläre Krebswucherung. Die carcinomatösen Körper. Die Entstehung des Stroma. Nachweis des epithelialen Ursprungs des Magen-, Leber- und Nierenkrebses. Geschichte der Metastasenlehre. Das Verhältnis der Metastasen zu der Epithelialtheorie. Waldeyer's Untersuchungen über die Krebsmetastasen (Embolie-Kontinuität-epitheliale Einwanderung!) Biologischer Unterschied zwischen Bindegewebs- und Epithelialzellen. Das Stroma ist bindegewebigen Ursprungs. Die Einheit aller Carcinomformen (Alveolar-Epithelialcarcinom-Cancroid). Histogenetische Entstehung des Adenoms und Carcinoms. Waldeyer's ätiologische Hypothese von der Abschnürung epithelialer Elemente durch eine indurative Bindegewebswucherung. Sarkom und Carcinom.

**Die Endotheltheorien . . . . . 241—255**

Weitere Forschungen über den Gallertkrebs. Die Endothelien der Lymphgefäße als Ausgangspunkt der Carcinombildung. Köster's Theorie.

Carl Köster's Endotheltheorie: Bekämpfung der Remak'schen Keimblätterlehre. Das Cancroid mit hyaliner Degeneration aus den Lymphgefäßepithelien hervorgehend. Bedeutung der Lymphgefäßendothelien für die Bildung der Carcinome. Historische Uebersicht über die Beziehungen des Lymphgefäßsystems zur Krebspathologie. Recklinghausen's Untersuchungen über die Beziehungen der Lymphgefäße zu den Cancroiden. Untersuchungen der Cancroidzapfen durch Köster. Analogie der Anastomosen der Cancroidzapfen mit dem Lymphsystem. Nachweis durch die Versilberungsmethode: Uebergang der Krebszellen in die Lymphgefäßzellen. Beteiligung des Bindegewebes am Aufbau der Krebsgeschwulst (Recklinghausen's Konjugation der Zellen!). Drüsenhypertrophie als Vorstadium der Krebsentwicklung. Verdickung der Media der Arterien charakteristisch für Krebstumoren. Entwicklung von Krebszellen aus Muskelkörperchen (O. Weber). Untersuchungen über den Gallertkrebs: Historische Uebersicht über die Herkunft und Bedeutung der Gallerte.



**Hauser's Untersuchungen über die Gallerte als regressive Zellmetamorphose.** Die Gallerte als Sekretionsprodukt (Schultze, Heilmann), als Schmelzprodukt des Bindegewebes (Lange). **Köster's Untersuchungen über die Gallerte (variköse Anschwellung der Lymphgefäße).** Das Cancroid ist, nach Köster, ein Carcinom. Anhänger der Endotheltheorie: E. Wagner und Pagenstecher.

**Untersuchungen über die histogenetische Entstehung des Carcinoms aus Sarcolemmkernen, Knorpelzellen, Blutgefäßendothelien und den farblosen Blutkörperchen. Metastasenlehre und Bindegewebstheorie. Die epitheliale Infektionstheorie.**

**Das Bindegewebe einzelner Organe als Ursprungsort von Krebstumoren:** Aus Sarcolemmkernen (Popper und Volkmann), aus Knorpelzellen (O. Weber), Knochenkörperchen (Schnjisky). Gussenbauer's Theorie von der Entstehung der Krebsgeschwülste aus dem Endothel der Blutkapillaren. Anhänger dieser Theorie (Vajda und Steudener). Das Venensystem und seine Bedeutung für die Krebsbildung (Puchelt E. Spaeth). Der Venenkrebs. Die weißen Blutkörperchen als Ursprungsstätte der Krebsgeschwülste. Classen's Untersuchungen. Das Verhältnis der Classen'schen Hypothese zu Köster's Endotheltheorie. Rollett's Keimzellen als Ausgangspunkt des Carcinoms.

**Metastasenlehre und Bindegewebstheorie:** Die epitheliale Infektion (Klebs). Die epitheliale Infektionstheorie: Untersuchungen von Müller und Maier: Umwandlung der Bindegewebszellen durch ein unbekanntes Virus zu Epithelzellen. Malignität des Carcinoms durch epitheliale Wucherung allein nicht bedingt, nur in Verbindung mit epithelialer Infektion des Bindegewebes. Stütze dieser Theorie (Friedreich's Beobachtung!). Wanderzellen das vermutete Virus (Classen).

### **Das Verhältnis der Epithelialtheorie zu der Endothel- und der epithelialen Infektionstheorie . . . . . 255—26**

#### **Waldeyer's weitere Forschungen zur Stütze der Epithelialtheorie.**

**Waldeyer's weitere Untersuchungen zur Stütze der Epithelialtheorie.** Nachweis des epithelialen Ursprungs des Leberkrebses durch Naunyn. Nachweis Waldeyer's, daß alle Organkrebse epithelialen Ursprungs sind. Mitteilungen von Birch-Hirschfeld, W. Müller u. a. Waldeyer's Untersuchungen über die Keimblätter (Differenzierung, Verhalten der Zellen der einzelnen Keimblätter). Modifikation der Remak'schen Keimblätterlehre durch Goette und van Bambeke. Primitivkeime und Keimblätter. Untersuchungen Waldeyer's über das morphologische und biologische Verhalten der Krebszelle: Organische gegenseitige Verwachsung der Epithelialzelle gegenüber der Endothelzelle. Unterschied zwischen Epithel- und Endothelzelle (Blut- und Lymphgefäße, Intercellularsubstanz). Metamorphose der Epithelzelle (Horn-, Colloid-, Schleimmetamorphose). Fortpflanzung durch kontinuierliche Vermehrung spricht für die epitheliale Entstehung des Krebses. Entstehung junger Epithelien aus präexistierenden Epithelien beim Regenerationsprozeß. Waldeyer's Einwand gegen Classen's Theorie (Wanderkörperchen gehen nie in Epithelien über). Verwechslung der Wanderzellen mit kleinen, durch Reiz entstehenden runden Zellen. Waldeyer's Einwand gegen Köster's Theorie: Erhaltung der Lymphgefäße neben der Krebsbildung. Frühes Einwandern der Epithelialzellen in die Lymphgefäße. Milz, Knochen etc. sind, nach Waldeyer, nie der Sitz einer primären Krebserkrankung. Erhaltensein der Epithelart in den Metastasen. Untersuchungen Carmalt's über die Intaktheit des Lymphgefäßendothels in Krebsgeschwülsten. Waldeyer's Kritik der epithelialen Infektionstheorie und des Friedreich'schen Falles. Möglichkeit der Entstehung eines bösartigen Tumors aus Endothelien (Lymphangioma

medullare). Metastasen durch Verschleppung von Epithelien. Bewegungsfähigkeit der Krebszelle (Hoffmann, Stricker, Carmalt u. a.). Amöboide Bewegungen der Kernkörperchen der Epithelzellen (Eimer). Lupus und Ulcus rodens und ihr Verhältnis zum Carcinom. Das Carcinoma keratoides. Erster Entwicklungsvorgang des Carcinoms. Wachstum des Krebses aus sich heraus. Vier Krebsgruppen. Plattenepithel und Zylinderepithelkrebs. Drüsenkrebs. Leber- und Nierenkrebs. Tiefenwachstum. Unterschied zwischen einer Papillar- und Krebsgeschwulst. Ursache der Krebsbildung bei nicht epithelialen Organen (sekundär verirrte Keime). Carcinom oder Epitheliom? Verhältnis des Stroma zu den Krebskörpern maßgebend für die Krebsart. Metamorphose des Stroma und der Krebskörper (Schrumpfung, Verhornung, Verfettung, Colloidartung). Waldeyer's Untersuchungen über den Zottenkrebs und den Krebsaft. Waldeyer's Einteilung der Geschwülste. Definition des Carcinoms als atypische, epitheliale Neubildung. Anatomischer und klinischer Unterschied zwischen Sarkom und Carcinom. Ursache der Rezidivbildung (Analogie der Epithelzelle mit Parasiten!).

Die Stellung des Adenoma, Cylindroma und Molluscum contagiosum in der Onkologie vom cellularpathologischen Standpunkte . . . . . 269—277

Geschichtliche Uebersicht über die Entwicklung der Lehre vom Adenom. Billroth's Untersuchungen über das Adenom. Das Verhältnis des Adenom zum Carcinom (Billroth). Orth's adenomatöse Epitheliome. Geschichtliche Uebersicht über die Entwicklung der Lehre vom Cylindroma. Billroth's Beschreibung. Cylindroma und Schlauchknorpelgeschwulst. Die Entstehung der zylinderförmigen Gebilde nach Volkmann. Identität der Enchondrosis proliferans mit dem Cylindroma (Virchow). Physalidenbildung (Virchow). Entstehung der Physaliten durch Invagination (Steudener). Spätere Bezeichnungen des Cylindroma (destruierende Papillargeschwulst, Schlanhsarkom). Entstehung des Cylindroma aus dem Bindegewebe (Förster, Friedrich u. a.). Die Anhänger der Epithelialtheorie erklären das Cylindroma für keine selbständige Geschwulst. Ansichten der Anhänger der Endotheltheorie: Entstehung aus den Endothelien der Lymphgefäße (Schleimeancroid), aus den Kapillarkernen (Steudener). Cylindroma ist eine Colloidartung (Waldeyer). Ausgangspunkt vom Perithel (plexiforme Angiosarkome!). Hubert Sattler's eingehende Untersuchungen über das Cylindrom: Entstehung der Physaliden durch hyaline Degeneration der Gefäße. Ausgangspunkt von den Adventitiazellen. Bedeutung der zylindrischen hyalinen Gebilde (Busch, Meckel, Billroth, Maier u. a.). Entstehung durch eine vom Kern ausgehende Zellmetamorphose (Sattler). Die Orbita ein Lieblingssitz des Cylindroma. Klinische Erscheinungen (keine Kachexie, schnelle Rezidive). Cylindrom ein Psammosarkom (Sattler). Molluscum contagiosum: Bisher als echter Krebs angesehen. Historische Uebersicht über die bisherigen Ansichten. Virchow's Untersuchungen. Das Molluscum contagiosum ein hyperplastisches Epitheliom.

Die Anhänger und Gegner der Epithelialtheorie . . . 277—313

Allgemeiner Ueberblick über den Stand der Krebsfrage zu dieser Zeit. Stellung der französischen und englischen Forscher zu der deutschen Lehre.

Anhänger der Epitheltheorie unter den Chirurgen und Klinikern (Lücke, Naunyn, Billroth u. a.). Vermittelnde Stellung zu den einzelnen Theorien (Langhans). Verfasser von Lehrbüchern (Uhle und Wagner, Rindfleisch u. a.) als Eklektiker. Theorien über die Colloidbildung (Eichwald, Dautrelepont). Das Epithelialcarcinom und der Bindegewebskrebs. Epitheliom ein Produkt des Bindegewebes (Rindfleisch). Metamorphosen des Krebses nach Uhle und Wagner (Verhornung, Fettmetamorphose, schleimige Erweichung, Verkalkung). Virchow's Gegnerschaft gegen die Epithelialtheorie (scheinbare Entwick-

lung aus Epithelien). Anhänger von Virchow (M. Perls, Sudhoff, Brigid). Hoeber's Untersuchungen über den Indifferenzzustand der Zellen. Bindegewebe und Epithelien als Ausgangspunkt der Krebsbildung (Péréwerseff, Wolfberg, Popper u. a.). Anhänger der Köster'schen Endotheltheorie: Rajewski, R. Schulz. Endothel- und Epithelkrebs. Beschreibung von Endothelkrebs (Böhme, Neelsen und Boström). Müller's epitheliale Infektionstheorie gestützt durch R. Maier (Umwandlung der Bindegewebszellen durch eine Fermentwirkung zu Epithelzellen). Anhänger der Classen'schen Theorie: Hoggan, Belopolski, Schoebl u. a. Sieg der Waldeyer'schen Epitheltheorie. Virchow's Rückzug (Möglichkeit der Metaplasie der Bindegewebszellen doch vorhanden!). Kritik der Waldeyer'schen Definition des Carcinoms als atypische, epitheliale Neubildung durch Richard Schulz. Unterschied zwischen Clavus und Carcinom. Carl Friedländer's Untersuchungen über atypische, epitheliale Neubildungen. Vorkommen derselben bei Lupus, Lepra, in den Papillae circumvallatae (Zieler), bei Naevus (Pindikowski). Friedländer's anatomische Definition der Krebsgeschwulst.

Stellung der französischen Forscher zu der deutschen Epitheltheorie; Festhalten an der Blastemtheorie (Robin, Cornil, Broca). Ueberwiegen der Anhänger der Virchow'schen Bindegewebs-theorie. Vereinzelte Anhänger der Epitheltheorie (Laboulbène). Epitheliom als Bezeichnung für die Entstehung der Geschwülste aus Epithelzellen. Bindegewebe und Epithel als Ausgangspunkt der Krebsbildung (Ranvier und Demouchy). Definition des Carcinoms bei den französischen Forschern. Robin's Substitutionstheorie. Théorie mixte der französischen Krebsforscher. Anhänger der Endotheltheorie (Déméville).

Stellung der englischen Forscher zu der Epitheltheorie: Definition des Carcinoms. „Cancerous growth“ (Vermischung aller möglichen Neoplasmen). Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie in der Mehrzahl (Creighton, Arnott u. a.). Anhänger der Classen'schen Theorie (Woodward). Morgan's Schlummerzellentheorie.

Das Endotheliom. Weitere Modifikationen der Remak'schen Keimblätterlehre. Genauere Untersuchungen über die Abstammung des Endothels und Epithels.

Der Endothelkrebs eine scheinbare Stütze der Virchow'schen Bindegewebs-theorie. Der Endothelkrebs eine Infektionsgeschwulst (Neelsen). Verschiedenartige Bezeichnungen der von den Endothelien ausgehenden Tumoren (Pleuritis carcinomatosa, Lymphangitis carcinomatosa etc.). Schwierigkeit der Klassifikation des Endothelioms in Hinsicht auf die Remak-His'sche Keimblätterlehre. Einteilung der Geschwülste von Alberts und Ziegler auf Grund dieser Lehre. Umwälzung in der Lehre von den Keimblättern durch die Untersuchungen von O. und R. Hertwig (Zweikeimblätterlehre!). Scharfe Trennung zwischen Epithel und Endothel nicht durchführbar. Was ist Endothel? Ist der Endothelkrebs ein echter Krebs? His'sche Untersuchungen über Archiblast und Parablast. Klebs' Einteilung der Geschwülste in Archiblastome und Parablastome. Hansemann's Kritik. Was ist Epithel? Mißverständnis durch Virchow's epitheloide Zellen. Hansemann's Definition der Epithelzelle (Situation). Historische Uebersicht über die Herkunft der Bezeichnung Epithel. Der Endothelbegriff bei den französischen Forschern. Definition der Endothelzelle von Hansemann nach entwicklungsgeschichtlichen Grundsätzen. Untersuchungen von Klaatsch über das Vorkommen von Epithelien in allen Hohlräumen. Identität von Endothel- mit Epithelkrebs. Epithel als morphologischer Begriff. Die Epithelverbände. R. Volkmann's Untersuchungen über die Endothelgeschwülste. Einteilung der Geschwülste auf histogenetischer Basis. Endothelzellen sind besonders differenzierte Zellen. Enge Beziehungen des Endothels zum Bindegewebe. Beziehungen des Endothelioms zum Sarkom und Carcinom. Ausgangspunkt des Endothelkrebses der serösen Häute von den Endothelien der Lymphgefäße (Glockner, Mulert). Verwechslung von Endothel der Saftspalten mit dem der Lymphgefäße (Volkmann). Infektiöser Reiz (v. Reck-

linghausen) und Wachstum des Endothelioms. Veränderung der Endothelzellen durch den Reiz (Cornil). Vorkommen und Sitz der Endotheliome (Speicheldrüsen- und Geschwülste!). Anatomischer Bau des Endothelioms (Volkmann). Die Entwicklung eines Endothelioms. Verhalten des Bindegewebes bei der Entwicklung des Endothelioms und Carcinoms. Morphologie der Endothelzelle. Sekretion der Endothelzellen. Kasuistische Mitteilungen über Pleuraendotheliome. Morphologischer Unterschied zwischen Endothel- und Epithelzellen, zwischen Endothel- und Epithelkrebs. Diagnose des Pleuraendothelioms aus den morphologischen Bestandteilen des Exsudats. Nachweis von Glykogen und Fett in den Endothelzellen (Quincke, Drießen u. a.). Klinischer Verlauf des Endothelioms und Carcinoms. Die von den Wandelementen der Gefäße ausgehenden Endotheliome und Peritheliome. Angiosarkome gehören nicht zu den Endotheliomen. Unterschied zwischen Endothel- und Perithelwucherungen. Einteilung der Endotheliome vom histogenetischen Standpunkt. Hansemann's Einteilung. Amann's vereinfachte Klassifikation der Endotheliome. Peritheliom eine Unterart der Endotheliome (Pick). Die Knochenendotheliome. Primäre Darmendotheliome, Magenendotheliome, Speicheldrüsenendotheliome. Die vom Nodus caroticus ausgehenden Endotheliome. Familiäre Endotheliome. Die Metastasenbildung bei den Endotheliomen ebenso wie bei Carcinomen. Die Muskelmetastasen. Art der Ausbreitung in den Lymphwegen der Nerven. Charakteristik der Endothelmetastasen (metabolischer Prozeß). Das Bindegewebsgerüst der Endotheliome. Variation der Formen nach der Beschaffenheit dieses Gerüsts. Metamorphose der Endotheliome (Verkalkung, hyaline Degeneration). Unterscheidung der Degenerationsprodukte der Zellen, des Stroma und der Gefäßwände! Chemisches Reagens zur Unterscheidung von Bindegewebs-, Epithel- und Endothelzellen (Ernst, Ribbert u. a.). Das Endothel ist eine Abart des Epithel. Das Endotheliom bildet keine Stütze für die Virchow'sche Bindegewebstheorie. Wichtigkeit des Mutterbodens für den Charakter der Geschwulst (Virchow-Hansemann). Die Auskleidungszellen des Peritoneums und der Pleura sind epithelialer Natur (Hansemann). Verwechslung von Bindegewebe mit Bindesubstanz. Charakteristik der Endothelzellen nach Hansemann. Carcinoma epitheliale und endotheliale. Entwicklung des Stroma beim Endotheliom (Hansemann). Sarkomatöse Formen der Endothelgeschwülste. Die Parotendotheliome sind, nach Hansemann, Mischgeschwülste. Adenomatöse Endotheliome (lokale Malignität, geringe Neigung zu Metastasenbildung). Peritheliome sind Sarkome (Hansemann). Modifikation der Lehre von den Endotheliomen durch die Untersuchungen Krompecher's (Basalzellenkrebs-Endotheltumoren gehen von den Basalzellen aus). Die Endotheltheorie eine Stütze für die Epitheltheorie!

## Die Cellularpathologie und die Diathesenlehre . . 313—326

Die Rezidive und die multiplen, primären Carcinome und ihre Beziehungen zur Diathesenlehre.

Wichtigkeit der Cellularpathologie für die Histogenese des Carcinoms. Betonung des pathologisch-anatomischen Standpunktes in der Krebslehre von seiten der deutschen Forscher. Geringe Berücksichtigung des ätiologischen Moments. Die Bestrebungen der französischen Forscher zur Lösung des ätiologischen Problems der Krebsbildung. Historische Uebersicht über die Entwicklung der Diathesenlehre. Broca's Diathesenlehre (Induktive Methode). Erklärung der Metastasen (Consensus nervus, Embolie cancéreuse Cruveilhier, Verschleppung von Krebszellen?). Wissenschaftliche Begründung der Metastasenlehre durch Virchow und seine Schüler. Was ist Diathese? (Cruveilhier, Guibout). Diathèse syphilitique, scrophuleuse, herpétique. Unterschied zwischen Herpes, Syphilis und Cancer. Neoplastische Diathese (Verneuil). Der Pessimismus in der Therapie, eine Folge der Diathesenlehre. Bougard's Bekämpfung der Diathesenlehre. Die englischen Forscher teils Anhänger der lokalistischen Theorie (Morgan),

- teils der Diathesenlehre (Paget). Diskussion in der Londoner pathologischen Gesellschaft (1874). Morgan's Verteidigung der lokalistischen Theorie. Paget's Gründe für die Diathesenlehre (Heredität, Degenerationskrankheiten). Historische Uebersicht über die Diathesenlehre bei den deutschen Forschern. Einfluß der Cellularpathologie auf die Diathesenlehre in Deutschland. Wilhelm Beneke als Verteidiger der Diathesenlehre: Erklärung des Begriffs Konstitution. Die pathologische Beschaffenheit der Säfte. Ursache der krankhaften, konstitutionellen Anlage. Proportionsstörung. Anormale anatomische Beschaffenheit einzelner Organe (Enge und Weite der arteriellen Gefäße etc.). Wechselbeziehung zwischen Säftemischuag und Organfunktion. Charakteristische Eigenschaften der Krebsdiathese (Ueberschuß von Bildungsmaterial, gute Knochenentwicklung, weite Arterien, Anlage zur Fettbildung, Verhältnis der Krebskrankheit zur Tuberkulose, Verteidigung der Rokitansky'schen Lehre. Burdet's Untersuchungen über das Verhältnis der Tuberkulose zum Carcinom. Reichtum des Blutes an Myelin und Cholestearin (Beneke). Versuch Beneke's, Morgan's Theorie zu entkräften. Die präcarcinotische Diathese (Beneke). Versuch, die Diathesenlehre mit den Grundsätzen der Cellularpathologie in Einklang zu bringen (van Carput, Rudolf Beneke, Woodhead u. a.). Vitale Schwäche der Zellen. Störungen des Gleichgewichts zwischen funktioneller und vegetativer Zelltätigkeit. Weitere Anhänger der Diathesenlehre in Deutschland (Esmarch, Alberts u. a.). Die erworbene und ererbte Anlage. Erklärung des Begriffs Disposition von deutschen Forschern (Gewebschwäche). E. Wagner's Untersuchungen über die Lehre von der Disposition.
- Die Rezidive im Lichte der Diathesenlehre. Thiersch's lokalistische Theorie. Das kontinuierliche Rezidiv (Billroth-Winiwarter). Anhänger der Thiersch'schen Lehre (Boll, Winter). Petersen's Erklärung der Rezidive als Folge einer Diathese. Fabre-Domergue's lokalistische Theorie der Rezidivbildung. „Recidive à distance und sur place“ der französischen Forscher. Mißverständnisse durch Thiersch's regionäres Rezidiv. König's Einteilung der Rezidive (lokal, regionär, metastatisch). Winter's anatomische Einteilung (lokal, Lymphdrüsenrezidiv, metastatisch). Einfluß der Lehre von dem unizentrischen und multizentrischen Wachstum auf die Einteilung der Rezidive.
- Die multiplen, primären Carcinome im Lichte der Diathesenlehre: Casuistische Mitteilungen. Multiple Carcinome derselben und verschiedenen Art. Die Kontaktinfektion. Kennzeichen der primären Carcinome (Billroth). Die carcinomatöse Disposition als Grundlage der multiplen, primären Carcinome (Bucher). Histologischer Unterschied zwischen Primärtumor und Metastasen (Waldeyer, Schimmelbusch, M. Walter). Walter's Erklärung für die Entstehung der multiplen, primären Carcinome. Die Disposition als ein wichtiger Faktor (Geschwulstanlage!).

## V. Die Embryonaltheorien . . . . 327—409

Bestrebungen zur Lösung des ätiologischen Problems.

### Franz Boll's Theorie . . . . . 329—337

Versuch einer Lösung des ätiologischen Problems vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus. Fehler der bisherigen Theorien. (Unbewiesene Voraussetzung der Wucherungsfähigkeit aller Gewebe.) Untersuchungen über das Wachstum embryonaler Organe. Analogie zwischen dem Wachstum der Krebsgeschwülste und dem der embryonalen Organe. Untersuchungen über das Verhältnis der Blutgefäßschlingen zu der wachsenden Epithelialanlage der Lunge des Embryo! Die Wichtigkeit der Wechselwirkung zweier oder mehrerer



**Kräfte auf das Wachstum der Organe! Entwicklung der Lunge das Produkt eines Kampfes zwischen Epithel und Bindegewebe! Entstehung der Konfiguration der Lunge. Boll's Gefäßkeimgewebe. Cancroid das Produkt eines wieder ausgebrochenen Grenzkrieges zwischen Bindegewebe und Epithel! Zusammenhang der Krebsbildung mit der Involutionsperiode! Erneute Wachstumsvorgänge in dieser Periode infolge von Reizen. Die drei Arten des Reizes. Einmalige und intermittierende Reize und ihre Beziehungen zur Krebsentstehung. Der Clavus als Produkt kontinuierlicher Reize. Beziehungen des Clavus zum Carcinom (Richtung des hypertrophischen Epithels nach außen) im Lichte der Boll'schen Theorie. Bedeutung der Kapillaren für den Wachstumsprozeß und die Krebsbildung. Formative Funktion derselben. Boll's Theorie eine Stütze der Thiersch'schen Hypothese. Entstehung des Cancroids nach Boll. Hat der Krebs ein eigenes Gefäßsystem? Veränderung der Kapillaren in Cancroiden. Das Cancroidgewebe ist analog dem Embryonalgewebe! Erkrankung des Gefäßbaums beim Krebs. Wichtigkeit dieses Prozesses für die Rezidivbildung. Bekämpfung der Boll'schen Theorie durch Carl Friedländer (Epithel wächst auch ohne Bindegewebe!) und Virchow (Gefäßkeimgewebe identisch mit indifferentem Granulationsgewebe!). Boll's Verdienste um die ätiologische Krebsforschung.**

### **Julius Cohnheim's Theorie . . . . . 337—350**

**Die bisherigen ätiologischen Faktoren (Reiz, Trauma, Infektion) nicht ausreichend. Kritik der bisherigen ätiologischen Momente von seiten Cohnheim's. Krebs im jugendlichen Alter (historische Uebersicht). als Einwand gegen Thiersch's Theorie. Entstehung des Krebses aus verirrten Keimen (historische Uebersicht). Embryonale Verhältnisse und ihre Beziehungen zur Krebsätiologie (historische Uebersicht). Kongenitale bösartige Geschwülste! Die immanente Wachstumsanlage der Organe. Cohnheim's Theorie von der Entstehung aller Geschwülste aus embryonalen Anlagen. Trennung der Neoplasmen von den Retentions- und Infektionsgeschwülsten. Virchow's Einteilung der Geschwülste nach morphologischen Gesichtspunkten (histoide, organoide und teratoide Geschwülste). Cohnheim's Kritik dieser Einteilung. Cohnheim's Klassifikation der Geschwülste. Die Wichtigkeit des ätiologischen Moments für die Definition einer Geschwulst. Ueberschuß von embryonalen Zellen Ursache der Geschwulstbildung. Stütze dieser Hypothese durch die experimentellen Untersuchungen von Leopold und Zahn. Indirekte Beweise: Vererbung von Geschwülsten. Kongenitales Auftreten. Die potentielle Anlage zur Geschwulstbildung. Das Trauma als blutzuführendes Moment von Wichtigkeit für die Wucherung dieser Zellen. Untersuchungen Cohnheim's über den ersten Sitz der Geschwulstbildung. Die Orifizien ein Lieblingssitz der Geschwülste, infolge von entwicklungsgeschichtlichen Komplikationen während der Embryonalzeit. Untersuchungen Cohnheim's über den Gewebsscharakter der einzelnen Geschwulstformen (embryonaler Gewebsscharakter beim Myxom). Entstehung des Sarkoms durch einen Ueberschuß von Spindelzellen während der Embryonalzeit. Untersuchungen Cohnheim's über das Wachstum der Geschwülste. Beziehungen des Nachbargewebes zum Wachstum der Geschwülste. Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten. Wichtigkeit der physiologischen Widerstände der der Geschwulst benachbarten Teile für den Charakter derselben. Definition des Carcinoms (Uebergreifen der epithelialen Geschwülste in ein fremdes heterologes Gewebe!). Metastasen nicht charakteristisch für maligne Tumoren. Metastasen bei gutartigen Geschwülsten. Uebereinstimmung des Baues der Metastasen mit dem des Primärortes. Verschleppung von korpuskulären Elementen. Kritik der Friedreich'schen Beobachtung (kongenitaler Tumor!). Unter welchen Umständen entwickeln sich Metastasen? Cohnheim's und Maß' experimentelle Untersuchungen. Die Gewebsschwäche! Wodurch wird diese hervor-**

gerufen? Die gut- und bösartige Periode der Geschwülste! Untersuchungen dieser Perioden beim Drüsenkrebs.  
 Virchow's Bekämpfung der Cohnheim'schen Theorie. (Die Amputationsneurome entstehen nicht durch embryonale Anlage.) Cohnheim's Entgegnung (die Neurome sind keine echten Geschwülste). Samuel's Einwand: Hautkrebse lassen sich nach dieser Theorie nicht erklären (Abstoßung der embryonalen Keime bei der Regeneration der Haut). Cohnheim's Trennung der Cancroide von den Carcinomen. Cohnheim's Versuch, die Embryonaltheorie mit der Epithelialtheorie in Einklang zu bringen.

**Die Geschichte der Cohnheim'schen Theorie und die Stützen derselben . . . . . 350—372**

Prioritätsstreit. Indirekte Beweise: Angeborene Carcinome. Die Beziehungen der Naevi und der überzähligen Organe zur Krebsbildung. Die branchiogenen Carcinome. Das Chorionepithelium. Die Hereditätslehre. Direkte Beweise: Die Keimblattfrage und ihr Verhältnis zur Cohnheim'schen Theorie. Nachweis von fötalen Inklusionen. Der Endothelkrebs und Cohnheim's Theorie. Experimente zur Stütze der Cohnheim'schen Theorie.

**Die Gegner der Cohnheim'schen Theorie . . . 372—377**

Die Narbenkrebse. Die Epithelial- und Endotheltheorie und ihre Beziehungen zur Cohnheim'schen Theorie. Wunde Punkte der Cohnheim'schen Lehre. Wilms' Theorie.

**Hugo Ribbert's Theorie . . . . . 377—384**

Ablehnung der Cohnheim'schen Theorie von seiten der pathologischen Anatomen. Schwierigkeit der Erklärung der abgesprengten Keime nach der Cohnheim'schen Theorie. Ribbert's Ergänzungen dieser Theorie und Erklärung: Abtrennung einzelner Zellen. Bedeutung der Gewebsspannung für das Wachstum der abgesprengten Keime (experimentelle Untersuchung!). Ribbert's Theorie: Nicht nur intrauterin, sondern auch extrauterin abgetrennte Gewebsteile können zu Geschwülsten heranwachsen. Erklärung für die Latenz des Wachstums der abgesprengten, embryonalen Teile. Wucherungsfähigkeit der Zellen im postfötales Leben. Der Regenerationsprozeß — die kompensatorische Hypertrophie. Gesetzlosigkeit der Zellvermehrung bei der Geschwulstbildung. Carcinombildung durch abgesprengte Epithelien normaler Gewebe. Der Proliferationsprozeß des Bindegewebes ist der primäre Vorgang bei der Krebsbildung, Trennung der Epithelien aus dem Verbande, ein sekundärer Prozeß. Spätere Modifikationen Ribbert's von der Art der Epithelabsprengung. Ribbert ein Gegner des Tiefenwachstums des Carcinoms. Untersuchungen über den ersten Beginn des Wachstums. Ribbert's ätiologische Erklärungsversuche (Entdifferenzierung der Zellen). Das gleichzeitige Vorkommen von Tuberkulose und Carcinom eine Stütze der Ribbert'schen Hypothese.

**Die Anhänger und Gegner der Ribbert'schen Theorie . 384—408**

Die vier Streitpunkte. Das Verhältnis des Bindegewebes zum Epithel. Die Alveolenlehre und ihre Beziehungen zur Ribbert'schen Theorie. Untersuchungen über den histologischen Beginn des Krebses. Die Verteidigung der Ribbert'schen Theorie durch Borst. Die Bedeutung der Riesenzellen. Borst's und Rindfleisch's ätiologische Theorien.

**VI. Die Zelltheorien . . . . . 409—518****Die neueren Fortschritte in der Erkenntnis der Morphologie  
und Biologie der Zelle . . . . . 411—424**

**Versuch, den morphologischen und biologischen Unterschied zwischen der normalen und der Krebszelle zu ergründen.** Normale Zelle: Morphologie und Chemie derselben. Untersuchungen über den feineren Bau des Protoplasma der Zelle. Bütschli's Waben-theorie. Altmann's Granulartheorie (Bioblasten). Flemming's Untersuchungen über den feineren Bau des Zellkerns und der Nucleoli. Die Entdeckung von zwei chromatophilen Kernsubstanzen durch Auerbach. Untersuchungen über die biologische Tätigkeit der normalen Zelle. Die Fortpflanzung der Zelle. Die Amitose und Mitose (Karyokinese) des Zellkerns. Verirrte Chromosome (Krompecher). Chemische Bestandteile des Kerns. Die Degenerationerscheinungen des Kerns. Die Pyknose des Kerns. Degenerationerscheinungen des Kerns der Krebszelle. Untersuchungen über die Centrosome. Funktionen der normalen Zelle. Proliferationsfähigkeit der normalen Zelle.

**Experimentelle Untersuchungen über die Fähigkeit des normalen Epithels Geschwülste zu bilden!** Das Schicksal verpflanzter normaler Epithelien! Die normale Epithelzelle ist biologisch nicht identisch mit der Krebszelle. Histogenetische Untersuchungen über die Krebszelle.

**Die Embryonalzelle und ihr Verhältnis zur Krebszelle 424—433**

**Analogie der Wucherungsfähigkeit der Embryonalzelle mit der Krebszelle.** Unterschied des Reproduktionsvermögens der Zellen niederer und höherer Tiere. Das Verhältnis zwischen der Kraft, einen Entwicklungsgrad zu erreichen und dem Reproduktionsvermögen der Zellen. Savory's Theorie von dem embryonalen Charakter der Krebszellen (Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten). Bard's Theorie von der „neoplastischen Zelle“. Die pathologische Physiologie als Grundlage einer Krebstheorie. **Analogie der Tumoren mit den Monstrositäten.** Die Spezifität der Krebszelle. Unterschied zwischen der normalen und der neoplastischen Zelle. Die Entwicklungsstadien der Tumoren. Vergleich der Bard'schen Einteilung der Geschwülste mit der Virchow's. Entstehung des Krebses aus einer einzigen „neoplastischen Zelle“. Verhältnis der Cohnheim'schen Theorie zu der Bard'schen. Definition der Tumoren. Die Bard'sche Theorie im Lichte der Cellularpathologie. Unterschied in der Bezeichnung (Carcinom bei französischen und deutschen Forschern (epitheliale Natur, kavernöses System). Einteilung der Tumoren bei französischen Forschern (Bard, Bonnet). Evolution sébacée (Bard). Die Zellspezies und die neoplastische Zellerkrankung. Arbre histogénique Bard's. Die Vererbungstheorie auf Grundlage des Arbre histogénique. Untersuchungen Bard's über die Metastasen.

**Vorkommen von embryonalen Zellen in normalen Geweben.** Der „état embryonnaire“ der Zellen (Verjüngung der Zellen). Weigert's Kritik der Verjüngungstheorie der Zelle. Unterschied zwischen der Embryonal- und der Krebszelle in bezug auf die biologischen Gesetze.

**Die Befruchtungstheorien . . . . . 433—445**

**Die Zellkonjugation:** Epithelinfection durch ein unbekanntes Virus. Die Befruchtung durch Leukocyten (Chromatinkörner). Allgemeines über die Bedeutung der Leukocytenbefunde in den Krebstumoren. Schleich's Befruchtungstheorie. Die Kernkonjugation. Auerbach's Theorie. Die Eizelle und ihr Verhältnis zur Krebsentstehung. Critzmann's und Beard's Zwillingsstheorie.

**Die Krebszelle . . . . . 445—469**

**Biologie derselben:** Amöboide Bewegungen. Beziehungen des Nervensystems zur Krebszelle. Phagocytäre Eigenschaften. Funktion



	Seite
und Sekretion. Volle Vitalität der Krebszelle in Metastasen. Glykogen und Fettbildung. Ueberhäutung. Regressive Metamorphose. Chemie der Krebszelle. Morphologie: Anatomische Eigenschaften. Die Beziehungen der Altmann'schen Granula zur Krebszelle. Die pathologische Karyokinese.	
<b>Hansemann's Theorie . . . . .</b>	<b>469—479</b>
Asymmetrische Karyokinese — Anaplasie der Zellen. Spezifische, anatomische Merkmale für die biologische Veränderung des Epithels. Die asymmetrische Karyokinese als spezifische Eigenschaft der Krebszelle. Veränderung des Zellcharakters. Entdifferenzierung der Zelle und Proliferationsreiz Ursachen der Krebsbildung. Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Spezifische Mitosen der einzelnen Zellarten. Haupt- und Nebenplasma in den Zellen. Die Bedeutung der Chromosomen für den Charakter der Zelle. Unterschied zwischen der Embryonalzelle und einer anaplastischen Zelle. Die asymmetrische Karyokinese als Kennzeichen für die anaplastische Zelle. Definition der asymmetrischen Karyokinese. Stellung Hansemann's zur Cohnheim'schen Theorie. Einteilung der Geschwülste nach morphologischen Prinzipien.	
<b>Die Anhänger und Gegner der Hansemann'schen Theorie</b>	<b>479—489</b>
Beneke's Lehre von der Kataplasie der Zelle. Hansemann's Verteidigung. Der Proliferationsreiz. Spude's toxische Theorie.	
<b>Die Metaplasie und die Alloplasie der Zellen . . .</b>	<b>489—518</b>
Beweise für Metaplasie verwandter Zellarten durch chronische Reize. Die Gegner der Lehre von der Metaplasie. Die Cohnheim'sche Theorie und die Metaplasie. Metaplasie vorgetäuscht durch Ueberwucherung. Bedingte Anhänger der Metaplasie. Lubarsch's Lehre von der Alloplasie. Kann aus Bindegewebe sich Epithel bilden? Metaplasie und Einteilungsprinzip. Die neueren Untersuchungen über die Stellung des Adenoms in der Onkologie. Die „Schlummerzellentheorie“ und ihre Beziehung zur Krebspathologie. Metaplasie und Metastase. Die neueren Forschungen über die Verbreitungswege maligner Geschwülste. Retrograde Strömung. Unter welchen Bedingungen entwickeln sich Metastasen?	
-----	
<b>VII. Die parasitären Theorien . . . .</b>	<b>519—710</b>
<b>Allgemeine Betrachtungen über die parasitäre Aetiologie des Krebses . . . . .</b>	<b>521—537</b>
Die Kontagiosität des Cancers. Direkte und indirekte Uebertragbarkeit. Die Kontaktinfektion. Cancer à deux. Unfreiwillige Experimente (Impfmetastasen). Systematische Impfexperimente. Geschichtliche Uebersicht über die bisherigen experimentellen Untersuchungen. Kritische Würdigung der Experimente. Foulerton's Vitaltheorie.	
<b>Untersuchungen über die parasitären Eigenschaften der Krebszelle .</b>	<b>537—547</b>
Die Krebszelle als ein spezifischer Parasit. Die Cancrointheorie von Adamkiewicz. Bekämpfung derselben. Die Krebszelle eine körperfremde Embryonalzelle. Kelling's Theorie.	
<b>Intracelluläre Parasiten als Krankheitserreger . .</b>	<b>547—553</b>
Die bazillären Theorien. Historische Uebersicht über Bazillenbefunde in Krebsgeschwülsten. Scheuerlen's Krebsbacillus. Der Krebsbacillus	

Scheuerlen's ein harmloser Parasit. Koubasoff's Bazillenbefunde. Der „*Micrococcus neoformans*“ Doyen. Unterschied zwischen den durch Spaltpilze erzeugten Geschwülsten und den echten Tumoren. Virchow's Stellung zur Bazillentheorie. Meyer's Theorie (das adenoides Gewebe als Muttergewebe aller bösartigen Geschwülste. Reizung durch Spaltpilze).

**Die Protozoen und andere niedere, tierische Lebewesen als Krankheitserreger . . . . . 553—571**

Aetiologische Bedeutung der Protozoen für Krankheiten nicht krebsiger Natur. Die Actinomykosis und die Bilharzia und ihre Beziehungen zur Krebskrankheit. Echinokokkenähnliche Blasen als angebliche Krebsparasiten (Fortes). Die Parasitenbefunde beim Molluscum contagiosum. Psorospermien als Krankheitserreger bei der Darier'schen Hautkrankheit (Psorospermo folliculaire végétante) und bei der Paget'schen Krankheit. Albarran's Psorospermienbefunde in Epitheliomen.

**Die Parasitenbefunde in Krebsgeschwülsten . . . 571—586**

Allgemeiner Ueberblick über den Entwicklungsgang der Protozoenkunde. Ludwig Pfeiffer's Untersuchungen über parasitäre Protozoen und über die parasitäre Aetiologie des Carcinoms. Das Amoebosporidion als Krebsparasit. Carcinomeinschlüsse von Steinhaus und Stroebe.

**Allgemeiner Ueberblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von den Protozoen . . . . . 586—616**

Allgemeines. Einteilung. Ectozoen und Entozoen. Biologie der Protozoen. Einteilung der Rhizopoden. (Die Amöben und Myxomyceten.) Die Klasse der Mastigophora. Die Sporozoen: Allgemeines. Einteilung. Die Telosporidia. Die Coccidien (Morphologie, Biologie, Pathogenität). Die Coccidieninfektion der Kaninchenleber. Die Beziehungen der Coccidiose der Kaninchen zur Epithelwucherung resp. Carcinombildung beim Menschen. Karyophagus Salamandrae (Steinhaus). Technik der Präparation. Die Gregarinen. Die Neosporidia mit ihren Ordnungen und Familien: Myxosporidia, Sarcosporidia und Microspodia. Die Ciliophora.

**Die Sporozoentheorie der Krebsentstehung . . . 616—657**

Vorkommen von Sporozoen in der Natur. Infektionswege. Art der Wirkung auf die infizierte Zelle. Sporozoen und Tumorbildung. Experimentelle Untersuchungen (Bosc — Gebhard). Verwechslung von Sporozoen mit Eiern von Helminthen. Die Zelleinschlüsse der Krebszelle. Deutung derselben als Sporozoen. Thoma's Parasiten (Coccidien). Sjöbring's Parasiten (Mikrosporidien). Kritische Würdigung dieser Befunde durch van Henkelom, Kürsteiner, Ribbert u. a. Sjöbring's rhizopodenartige Krebsparasiten. Impfungen mit Reinkulturen. Beziehungen dieser Parasiten zur Fettentartung des Krebses (Gaylord). Foia's endoplasmatische Körperchen (Coccidien). Die Färbung als Unterscheidung zwischen Zellkern und Parasiten. Soudakewitsch's parasitäre Zelleinschlüsse. Die intra- und extracellulär gelegenen Parasiten von Podwyssozki und Sawtschenko. Morphologischer Nachweis für Sporozoen. Sawtschenko's froschlarvenähnliche Parasiten. Ruffer's Parasitenbefunde. Burchardt's Coccidienbefunde in einem Ovarialcarcinom. Korotneff's Theorie der Krebsentstehung durch den Rhopaloccephalus (Gregarine). Jürgen's Gregarinenbefunde. Bosc's Sporozoentheorie. Feinberg's Histosporidium carcinomatosum. Amöbenbefunde (Plimmer's Befunde, Leydenia gemmipara Schaudinn).

**Die Blastomycetentheorie . . . . . 657—675**

Kurzer, allgemeiner Ueberblick über Klassifikation, Struktur und Biologie der Hefepilze. Nicht pathogene und pathogene Hefearten (Busse's Unter-

- suchungen. Die Beziehungen der Hefepilze zur Krebs-  
 ätiologie. Russel's Fuchsinkörperchen. Sanfelice's Untersuchungen  
 über pathogene Hefen und ihre Beziehungen zur Krebsbildung. *Saccha-  
 romyces neoformans* als Krebserreger. Weitere Blastomycetenbefunde  
 in Krebgeschwülsten (Maffucci und Sirleo, Kahane, Curtis u. a.).  
 Verteidigung der Sanfelice'schen Blastomycetentheorie durch Roncali.  
 Bekämpfung der Blastomycetentheorie. (Irrtümer in bezug auf Morphologie  
 [Zelldegeneration]; spezifische Färbung für Blastomyceten irrig; die experi-  
 mentell erzeugten Tumoren sind Granulome). Sanfelice's Verteidigung.  
 Plimmer, Gaylord und Leopold's Untersuchungen zur Stütze der  
 Blastomycetentheorie. Experimenteller Nachweis über die Herkunft der  
 • Plimmer'schen Gebilde. Antikörper im Blute von mit Hefe vor-  
 behandelten Tieren; bei Krebskranken nicht nachweisbar.

### Die pflanzenparasitäre Theorie der Krebsentstehung . 675—685

Analogie zwischen den Gallenbildungen der Bäume und den Krebgeschwülsten.  
 Die Plasmodiophora. Morphologie und Biologie dieses Parasiten.  
 Die Plasmodiophora als Ursache der Kohlhernie, der Brunissure  
 und der Blak-Measles (schwarze Blätter). Beziehungen der Plasmodiophora  
*brassicae* zur Krebsätiologie. Podwyssozky's experimentelle Unter-  
 suchungen. Leyden's „Vogelaugen“. Gegner der Leyden'schen Para-  
 siten. Chytridiaceen als Krebserreger. Die *Nectria ditissima* und der  
 Holzwurm und ihre Beziehungen zur Krebsätiologie. Allgemeiner  
 Unterschied zwischen Pflanzentumoren und der Krebgeschwulst.

### Parasiten unbekannter Art oder nicht spezifischer Natur als Krebserreger . . . . . 685—691

van Nieten's *Canceromyces*. Nepveu's Theorie. Schüller's Parasiten-  
 theorie. Die Bekämpfung dieser Theorie durch Ribbert, Völckern u. a.  
 Schüller's Verteidigung.

### Ist der Krebs eine parasitäre Erkrankung? . . . 691—710

Unterschied zwischen einzelligen, tierischen Organismen und Gewebazellen  
 morphologisch und in bezug auf Färbungsfähigkeit. Kunstprodukte und  
 Parasiten. Allgemeine Einteilung der Zelleinschlüsse. Allgemeiner Unter-  
 schied zwischen Cooidien und Zelleinschlüssen. Parasiten vorgetäuscht  
 durch normal vorkommende Gebilde. Verwechslung von Parasiten mit  
 Degenerationsprodukten der Zelle und des Kerns. Kernteilung, zwei-  
 kernige Zellen, Centrosome, Chromatingebilde und Parasiten. Die Be-  
 ziehungen der weißen und roten Blutkörperchen zur Krebszelle. *Lyco-  
 podium*sporen als Zelleinschlüsse. Geschichte der Vakuolenbildung  
 Physaliden in den Zellen und ihrer Beziehungen zu den Parasiten.  
 Das Verhältnis der endogenen Zellbildung zu den intracellulären  
 Einschlüssen. Die Borre'schen Körperchen. Nachweis der parasitären  
 Natur der Zelleinschlüsse bisher nicht erbracht. Forderungen für den  
 Nachweis von Parasiten und ihrer ätiologischen Beziehungen zur Krebs-  
 bildung. Die Cellularpathologie und die parasitäre Theorie  
 schrankenloses Wachstum, unizentrisches Wachstum, Petersen's Platten-  
 verfahren. Die Beziehungen der Embryonaltheorien zu der para-  
 sitären Theorie. Die Entstehung bösartiger Tumoren aus gutartigen  
 im Lichte der parasitären Theorie. Der Wucherungsreiz. Kahane's  
 biologische Theorie. Die Metastasen, die kleinzellige Infiltration,  
 die multiplen primären Carcinome und der Gallerkrebs vom Ge-  
 sichtspunkte der parasitären Theorie. Allgemeine Schlussbetrachtungen.

Aufgabenregister.

Sachregister.

I.

# Die Theorie von der atra bilis.

---



## **Vorwissenschaftliche Medizin.**

### **Altes Aegypten.**

In dem ältesten uns überlieferten Buche über altägyptische Heilkunde, in dem Papyrus Ebers<sup>1)</sup> (etwa 1500 a. Chr.) wird der Krebs schon erwähnt, und auf Tafel 68—69 eine Anzahl Mittel gegen denselben empfohlen. Bei den geringen physiologischen und anatomischen Kenntnissen der damaligen Zeit ist aber von einer genaueren Beschreibung keine Rede. Unter Krebs verstand man damals allgemein jede Anschwellung.

Den ulcerierenden Krebs behandelten die alten Aegypter mit einer Salbe, deren Hauptbestandteile Arsenik und Essig waren; diese Salbe war unter der Bezeichnung Unguentum Aegyptiacum<sup>2)</sup> bis zum 16. Jahrhundert im Gebrauch. Erst Fabricius Hildanus beseitigte dieselbe.

In einer späteren Keilinschrift, welche aus der Bibliothek von Niniveh stammte, (800 a. Chr.), wird nach Oefele<sup>3)</sup> Carcinom der Mamma (assyrisch = machsu) erwähnt.

### **Alte Indier.**

Bei diesen finden wir den ersten Anlauf zu einer systematischen Darstellung der Krankheiten. Ihre anatomischen Kenntnisse sind zwar gering, in der Diagnostik und in der Therapie, besonders in der Chirurgie, leisten sie jedoch schon Hervorragendes (Rhinoplastik).

Schon in dem ältesten indischen Werk (Ramajana, etwa 2000 a. Chr.) wird über Exstirpationen von Neoplasmen berichtet, zugleich wurde auch zur Verhütung von Rezidiven das Unguentum Aegyptiacum angewendet.<sup>4)</sup>

Den Höhepunkt erreichte die indische Medizin etwa im 5.—8. Jahrhundert a. Chr.

---

<sup>1)</sup> Aus dem Aegyptischen übersetzt von H. Joachim. Berlin 1890.

<sup>2)</sup> Cfr. E. M. Arndt's histor. krit. Uebersicht über die Krebsbehandlung. I.-D. Berlin 1884.

<sup>3)</sup> Oefele: Im Handbuch der Geschichte der Medizin. Herausgegeben von Neuburger u. Pagel. Jena 1902. Bd. I S. 256.

<sup>4)</sup> Cfr. A. Wölfler: Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 26 S. 314.



war der große Hippokrates, um 460 a. Chr. auf Kos geboren und im Jahre 375 in Larissa (Thessalien) gestorben.

In seinen zahlreichen Schriften erwähnt er den Krebs recht häufig. Hippokrates ist der erste, der für Krebs die Bezeichnung *καρκίνος* resp. *καρκίνωμα* anwendete.<sup>1)</sup>

Unter *καρκίνος* verstand er nun alle möglichen, nicht heilenden Geschwüre, selbst Hämorrhoiden, während er mit *καρκίνωμα* nur den bösartigen, nicht heilenden Krebs bezeichnete (cf. 5. Buch der Epidemien §§ 101. 111 und 116).

In seinen Aphorismen (VIII 138) unterscheidet er einen harten Krebs = *σκληρός* und den offenen Krebs = *καρκίνος* resp. *καρκίνωμα*.

Seine Ansichten über Pathologie waren humoralpathologischer Natur. Aus Blut, Schleim, schwarzer und gelber Galle bilden sich alle Krankheiten, je nachdem Mangel, oder Ueberfluß dieser Stoffe im Körper vorhanden ist.

In bezug auf die Entstehung des Krebses spricht sich Hippokrates in seinen Aphorismen<sup>2)</sup> folgendermaßen aus:

„*Ulceratus a maligniore et acriore materia, quae initio depascitur. Non ulceratus a mitiore, quae tamen tempore putrescit et tandem exulcerat.*“

Hippokrates führt auch einige kasuistische Beispiele an, so erwähnt er in seiner Schrift (über die Epidemien), daß er ein *καρκίνωμα* im Halse eines Menschen durch Brennen geheilt habe.

Auch der Krebs innerer Organe war ihm schon bekannt; so beschreibt er z. B. in seiner Schrift: „*De morbis mulierum*“ die scirröse Induration des Collum uteri, ferner, wenn auch unvollkommen, das Carcinoma mammae.

„In den Brüsten (*τιθός*) entwickeln sich harte Knoten (*φύματα*), sie eitern nicht, sondern werden stets härter, es entstehen dann daraus verborgene Krebse (*καρκίνοι κρυπτοί*).“

Auch den Magenkrebs scheint er gekannt und unter der Bezeichnung „*μέλαινα*“ beschrieben zu haben (Schwarzes Erbrechen!).

In bezug auf die Prognose ist wohl das Wichtigste, was er darüber in seinen Aphorismen<sup>3)</sup> sagt, folgendes: „*Οκύσοισι κρυπτοί καρκίνοι γίνονται, μη θεραπεύειν βέλτιον. Θεραπεύόμενοι γάρ ἀπόλλυνται ταχέως, μη θεραπευόμενοι δὲ πολλὴν χρόνον διατελείουσιν.*“

Doch rektifiziert diesen seinen Ausspruch Hippokrates in seinem Buche „über die Krankheiten der Frauen“<sup>4)</sup> dahin, daß die Prognose des Krebses nicht so ungünstig ist, wenn er im Beginn einer Behandlung unterworfen wird, und die Periode noch nicht aufgehört hat.

Zur Behandlung bösartiger Geschwüre gibt Hippokrates in seiner Schrift „*περὶ ἐλκῶν*“ (16) eine Reihe von Mitteln an.

Zunächst empfiehlt er das Carische Medikament (*τὸ καρικὸν φάρμακον*), bestehend aus schwarzem Helleborus, Sandarak (Auripigment) = *σανδαράχη*, *λεπίς* (Kupferspäne), *μόλιβδος κεκαύμενος* (ge-

<sup>1)</sup> Die Erklärung für diese Bezeichnung leiten einige Autoren von *καρκίνος* und *τίμιον* (verwüsten) her, andere wieder leiten es von dem Verbum *καρκινοῦσθαι* (Eigenschaften der Krebstiere erlangen) ab. (Cfr. Alberts: Das Carcinom in histor. experim. u. pathol. Beziehung, Jena 1887.)

<sup>2)</sup> Cfr. Jacobi Hollerii Stempii in Aphor. Hippocr. commentar. VIII. ed. Libaut Genevae 1620. Aphor. XXXVIII.

<sup>3)</sup> Ich benutzte die Ausgabe von E. Littré, Paris 1844.

<sup>4)</sup> Ed. Littré. T. VIII p. 283.



röstetes Blei), *θειον* (Schwefel), Arsenik (*αρρениζόν*) und spanische Fliege (*κανθαρίς*), teils mit Cedernöl (*κέρδινον ἔλαιον*) verrieben, teils trocken angewendet.

Die Nachfolger des Hippokrates, die Dogmatiker, verließen bald wieder die Richtung der Empirie; die Spekulation und der Skeptizismus (Plato, Erasistratus u. a.) machen sich geltend.

Erst die empirische Schule kehrte wieder zur hippokratischen Lehre zurück. Ihr Hauptprinzip war wieder die Erfahrung, unter Verwerfung von Anatomie und Physiologie; nur die Symptome waren für die Empiriker von Wert. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, all die Fortschritte in der Medizin, die wir dieser Richtung verdanken, zu erörtern; ich erinnere nur an viele brauchbare Arzneimittel, über deren Wirkung uns die Empiriker berichtet haben, z. B. über die Anwendung des Schwefels bei Hautkrankheiten (Serapion von Alexandrien 270 a. Chr.), Opium gegen Krämpfe (Heraclides von Tarent 242 a. Chr.) usw.

In bezug auf die Krebsfrage ist von diesen Schulen nichts Neues gebracht worden, die hippokratische Lehre vom Krebs hat keine Veränderung erfahren.

## Uebergang der Medizin von Griechenland nach Rom.

### Methodiker.

(1. und 2. Jahrh. p. Chr.)

### Begründung der Solidarpathologie.

Von Griechenland aus wurde die wissenschaftliche Medizin nach Rom verpflanzt, die bisher hier keinen festen Fuß hatte fassen können und nur gewissermaßen als „Hausmedizin“ gehandhabt wurde.

Von einzelnen römischen Schriftstellern vor dieser wissenschaftlichen Periode wird nebenbei auch über Krankheiten berichtet.

So spricht sich z. B. M. Porcius Cato in seiner Schrift „De re rustica“<sup>1)</sup> über den Heilwert der Kohlarten, von denen er 3 Sorten unterscheidet — die beste Sorte bezeichnet er als „*χράμβη*“ —, in bezug auf den Krebs folgendermaßen aus:

„Ad omnes tumores, ad omnia vulnera eam contritam imposito — — eadem vulnera putrida canculosque purgabit sanosque faciet, quod medicamentum aliud facere non potest —

Si cancer ater est, is olet et saniem spuriam mittit. Si albus purulentus est. Sed si fistulosus subtus supperat sub carne. In ea vulnera hujusmodi tere brassicam, sanam faciet — — —

Et si quid in mammis ulceris natum et carcinoma brassica trita apposita sanum faciet.“

<sup>1)</sup> Ed. Nicol. Angelius. Florentiae 1515 cap. 157.

Bemerkenswert an dieser Schilderung ist also zunächst, daß die Bezeichnung Cancer und Carcinoma für Krebs auch schon bei den alten Römern üblich war, und nicht erst von späteren Schriftstellern, wie vielfach angenommen wird, für das hippokratische *καρκίος* eingeführt, sondern später nur klinisch genauer von anderen Tumoren abgegrenzt wurde.

Auch die Einteilung des Krebses nach Cato in einen Cancer ater, albus und fistulosus ist, wenn auch sehr laienhaft, doch bemerkenswert.

Die endgültige Einbürgerung der wissenschaftlichen Medizin in Rom fand durch

### Asclepiades

(128—56 a. Chr.) statt, der die Schule der Methodiker begründete, und die alte Humoralpathologie einengte.

Er ist der Begründer der Solidarpathologie. „Alle Erscheinungen werden aus Mischung und Form der Materie selbst erklärt.“ Die fehlerhafte Mischung der festen Teile wäre die Ursache aller Krankheiten. Die Methodiker stellten sich auf den Boden der rationellen Empirie. Das Prinzip der Therapie war „*contraria, contrariis*“.

Asclepiades selbst hat sich nicht weiter mit der Krebsfrage beschäftigt.

Der erste römische Schriftsteller nun, der für die wissenschaftliche Medizin, wie sie die Methodiker nach Rom verpflanzten, Interesse hatte, und der in sich das enzyklopädische Wissen seiner Zeit verkörperte, und daher auch für uns von Interesse ist, war

### Aulus Cornelius Celsus

(30 a. Chr. bis 38 p. Chr.) (nach Gurlt<sup>1</sup>) 30 a. Chr. bis 50 p. Chr.).

Seine, uns am meisten interessierende Schrift ist die „*De medicina*“<sup>2</sup>) (8 Bücher).

Die anatomischen Kenntnisse des Celsus waren höchst mangelhaft. Die Arterien glaubte er mit Luft gefüllt, Nerven konnte er nicht von Sehnen unterscheiden.

Bis auf Celsus war die Bezeichnung Carcinoma Sammelnamen für alle möglichen Geschwülste. Celsus engte nun diesen Begriff mehr ein und beschreibt das Carcinom in lib. 5 cap. 28 folgendermaßen:

„Id vitium fit maxime in superioribus partibus circa faciem, nares, aures, labra, mammas feminarum — — et nonnunquam iisdem omnibus ulcus accedit. Fereque primum id fit, quod *καρκίνος* a Graecis nominatur, deinde ex eo id carcinoma, quod sine ulcere est, deinde ulcus, ex eo thymium.“

Unter Cancer verstand Celsus verschiedene Formen des Brandes. Diesen hielt er nicht für so bösartig, wie das Karzinom.

Die Einteilung des Celsus in bezug auf den Krebs war also folgende:

1. Das Ulcus *καρκίνος* = Induratio oder Scirrhus.
2. Das Carcinoma sine ulcere = Cancer occultus.

<sup>1</sup>: Cfr. Carl Kissel: A. Cornelius Celsus: Eine histor. Monographie. Gießen 1844.

<sup>2</sup>: Diese Schrift blieb lange unbekannt und wurde erst wieder im Jahre 1443 von Thomas di Sarzana (dem späteren Papst Nikolaus V.) in der Kirche S. Ambrogio zu Mailand entdeckt und dann in vielen Ausgaben verbreitet. 160 verschiedene Ausgaben. Cfr. E. Gurlt l. c. (S. 4) Bd. I 336.



aber der Pectoralis major durfte unter keinen Umständen exzidiert werden.

Von den Zeitgenossen des Celsus berichtet nur noch Plinius Secundus in seiner *Historia naturalis*<sup>1)</sup> über die innere Therapie des Krebses.

Da wird Asche von Seekrebsen, Platanensamen mit Honig (24.8), Nastortium (Kresse) mit Eiweiß (20.13), aufgelöste Wolle (29.3), Brennessel mit Salz (22.13) empfohlen, auch Botryon (ein Mittel aus Menschenkot, 28.4).

Hauptmittel gegen den Krebs sind aber der Kohl (Krambe 20.9) wie bei Cato und ficus (Feige).

Die Schule der Methodiker hatte lange Zeit großen Einfluß auf die Richtung in der Medizin.

Nur ganz vorübergehend machten sich 2 Abarten bemerkbar, nämlich die Pneumatiker (deren Stifter Athenaeus von Cilicien war, etwa 69 p. Chr.) und die Eklektiker, welche die dogmatische, empirische und methodische Lehre miteinander zu vereinen suchten; die letzteren haben besonders die feinere Semiotik und Diagnostik ausgebildet (z. B. wurde die Kreuzung der Hirnfasern und die Katheterisation von Aretaeus von Cappadocien beschrieben (30—90 p. Chr.)). Von ihm rührt auch die Lehre von der Fäulnis der Säfte im kranken Körper, dem Pulsus discretus, die Beschreibung der Psoriasis u. a. her.

Für unsere Zwecke kommt jedoch nur Archigenes<sup>2)</sup> (54—117 p. Chr.) in Betracht; obwohl er aus den Schriften des Aretaeus<sup>3)</sup> viel abgeschrieben hat, so interessiert uns dennoch die Beschreibung des Carcinoma mammae, wie sie uns Aetius<sup>4)</sup> überliefert hat.

„Cancerati tumores circa mammas frequentissime generantur et mulieres magis quam viros invadunt et ex illis eas, quae amplas ac carnosas mammas habent . . . et cancerati sane appellatio a cancro animante transsumpta est . . . si quid forcibus suis ceperint haud facile avelluntur . . .“

Diese Erklärung für Krebs hatte fast bis ins 18. Jahrhundert hinein Geltung!

Duae sunt supremae cancerorum differentiae. Quidam enim sine ulcere (occultum) quidam cum ulcere consistunt. Philoxenus tamen cancerum occultum privatim nominavit, qui in utero ac intestinis esset.

Wir hören hier zum ersten Male, daß den Alten auch Uterus- und Darmkrebs bekannt war, wenn sie auch nichts Genaueres darüber wußten, da ja Sektionen am Menschen nicht gemacht wurden.

Im übrigen werden von Archigenes auch das Venennetz, das vom Cancer ausgeht, seine Wurzeln und seine Härte beschrieben.

(Tangentibus autem durissimus est, ut visui hac parte non sit credendum.)

Die Anschwellung der Achseldrüsen und die ausstrahlenden Schmerzen waren ihm wohl bekannt.

<sup>1)</sup> *Histor. natur. mundi, libri XXXVII.* 1608.

<sup>2)</sup> Cfr. C. W. Klose: *Janus N. F.* Bd. I. 1851.

<sup>3)</sup> 2 Bücher: a) *περί αἰτιῶν καὶ οὐσιῶν ὀξείων καὶ χρόνιων παθῶν*, b) *περί διατακῶν ὀξείων καὶ χρόνιων παθῶν*. Deutsch von Kühn, Leipzig 1828. Cfr. auch E. Gurlt l. c. (S. 4) Bd. I.

<sup>4)</sup> In der von mir benutzten Ausgabe des Aetius von Jan. Cornarius, lib. XVI. cap. 43. Cfr. Anmerkung zu S. 8.

Lange Zeit im Gebrauch war auch das *Medicamentum Archigenis ad cancos ulceratos*, das noch im 16. Jahrhundert angewendet wurde.<sup>1)</sup>

(Bestandteile: Cera, Terebinth, Adeps taurinus, Medulla cervina, Ol. Ros., Adipis anseri, Mel, Thus, Diphryx, Oesypus tripl.)

In den Schriften von Soranus von Ephesus, des berühmtesten Geburtshelfers und Frauenarztes aus dieser Zeit, der unter Trajan (98—117 p. Chr.) lebte, finden wir das Carcinom der Genitalien nur sehr wenig erwähnt. Obwohl Soranus das Uterusspeculum<sup>2)</sup> schon kannte, spricht er in seiner Schrift: „*Περὶ γυναικῶν παθῶν*“ nur ganz kurz „*περὶ θύμων τῶν ἐν γυναικείοις μέρεσιν*“ (cap. 27 u. 34).

Ob es sich um Feigwarzen oder Epitheliome handelt, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, da, wie wir gesehen haben, nicht feststeht, was die Alten eigentlich unter *θύμος* resp. Thymium verstanden.

Doch weist Alberts<sup>3)</sup> auf eine Stelle im Soranus hin, wo er *περὶ σκιδῶν καὶ σκληρωμάτων ἐν ὑστέρα* spricht, so daß anzunehmen ist, daß auch dem Soranus das Uteruscarcinom bekannt war.

Erwähnenswert von den Schriftstellern dieser Zeit ist noch Rufus von Ephesus, der zum ersten Male, wenn auch sehr unklar, den melanotischen Krebs beschrieben hat. Die von ihm vorhandenen Fragmente finden wir bei Aetius und Oribasius (lib. 45, cap. 11).

Daselbst erwähnt Rufus ein Carcinom, das den Warzen (*ἀκροχορδόνες*), oder Feigwarzen (*θύμοι*) ähnlich sieht, aber schwärzer, rauher und größer wäre und besonders an den Wangen, Lippen und Ohren vorkomme.

Im übrigen war Rufus sehr operationsscheu.

Zu der Zeit, in welcher die römische Kunst verfiel, und die Sittenlosigkeit den höchsten Grad erreichte, lebte derjenige Schriftsteller, dessen medizinisches System wohl ein Jahrtausend lang die gesamten Aerzte der Welt in ihrem medizinischen Denken und Handeln beeinflußt hat, ein Mann, der viele Jahrhunderte lang der Medizin seinen Stempel aufdrückte und durch seine Autorität die Aerzte, die auf seine Worte schwuren, von weiteren exakten Forschungen abhielt, so daß sein System maßgebend für viele Jahrhunderte wurde.

Dieser Mann war

### Claudius Galenus

(131—203 p. Chr.), der Leibarzt des jungen Commodus.

Es würde hier zu weit führen, wenn wir auch nur kurz skizzieren wollten, wieviel Hypothesen, wieviel Wahres und Falsches in den etwa 500 Schriften dieses fruchtbaren Schriftstellers niedergelegt sind.

Galen war der Begründer der experimentellen Physiologie und

<sup>1)</sup> Cfr. Benedict Textor: *De Canceri Natura et Curatione ex probatissimis quibusque autoribus, tum Graecis, tum Latinis*. Lugduni 1550 u. Aetius l. c. (S. 8) lib. XVI cap. 44—50.

<sup>2)</sup> Auch Archigenes kannte schon das Uterusspeculum. E. Gurlt z. B. bildet in Bd. I Taf. III Fig. 99a u. b ein schönes 3armiges Speculum ab. (In Pompeji gefunden.) Uebrigens kannten auch schon die alten Juden ein Speculum in Röhrenform aus Zinn. Cfr. A. Grünbaum. (Tractat Nidat Fol. 66 Col. I in Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1886 Bd. I S. 305.)

<sup>3)</sup> l. c. S. 5.

Pathologie, obwohl er seine anatomischen Kenntnisse nur aus Sektionen von Tieren, besonders von Schweinen und Affen, sich erwarb.

Für unsere Zwecke möchte ich nur folgende Punkte als bedeutungsvoll hervorheben.

Galen hatte eigentlich kein eigenes System, sondern detaillierte nur das der Methodiker, und kann somit nur als ein Autor angesehen werden, der den Hippokratischen Dogmatismus erweiterte und ausdehnte.

Das Pneuma ist das Wesentlichste bei ihm, welches den Körper, der sich, wie bei Hippokrates, aus den festen Teilen und den vier Säften aufbaut, regiert.

Dieses Pneuma wirkt in dreifacher Gestaltung als *πνεῦμα ψυχικόν* (Gehirn), — *ζωτικόν* (Herz) und *φυσικόν* (Leber).

Die vier Kardinalsäfte: Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle, spielen in der Pathologie eine große Rolle.

Gesundheit und Krankheit hängen von der Mischung, Quantität, Deplazierung (error loci) und der Aktion dieser Kardinalsäfte ab.

So erklärt er z. B. die Entzündung dadurch, daß Blut in einen Teil des Körpers eintritt, wo es vorher nicht vorhanden war; das Erysipel entsteht, wenn gelbe Galle und Blut an einem neuen Ort in einem Organ abgelagert werden.

Die Krasis, die Coctio, die Krisis sind die Hauptmomente im Verlauf der Krankheit.

Uns interessiert nun hier besonders die Theorie über die Krankheiten, die durch die schwarze Galle (die von der Milz abgesondert werden soll, während die gelbe Galle von der Leber stammt) hervorgerufen werden.

Denn die schwarze Galle ist die Ursache des Krebses und diese Theorie hat bis spät in das 18. Jahrhundert als ein Dogma gegolten.

Bevor wir jedoch die Ansichten Galen's über Aetiologie, Pathologie und Therapie des Krebses erörtern, müssen wir noch erwähnen, welche Anschauungen die Alten überhaupt über die Geschwülste hatten und welche Gruppierung resp. Einteilung bei den Geschwülsten üblich war.

Die Alten teilten die Geschwülste ein in Tumores secundam, supra und praeter naturam.

Unter Tumores secundam naturam verstand man alle Geschwülste, welche durch normale, physiologische Produktionen entstanden sind; zu diesen gehören z. B. der gravide Uterus, die Vergrößerung der Mammae bei der Pubertät etc.

Die Tumores supra naturam waren das physiologische Produkt krankhafter Störungen, z. B. die Callusbildung bei Frakturen.

Unter Tumores praeter naturam verstand man nun alle übrigen, durch Neuproduktion hervorgerufenen Geschwülste. Da diese nun besonders durch die Humores verursacht wurden, so nannte man sie auch Tumores humores.

Diese Einteilung der Geschwülste wurde übrigens bis zur Renaissance beibehalten.

Für uns kommen also nur die Tumores praeter naturam in Betracht.

In seiner Schrift: *περὶ τῶν παρὰ φύσιν ὄγκων*<sup>1)</sup> (Bd. VII. Kap. 2)

<sup>1)</sup> Ausgabe von Carolus Gottlob Kühn, 22 Bände, Lipsiae 1821–23 nach E. Gurlt. Im übrigen verstand Galen unter *ἄλλος* nur eine Kontinuitätstrennung.

werden alle mit Schwellung verbundenen Zustände erörtert und in humoralpathologischer Art erklärt.

Galen beschreibt folgende Geschwülste: die *ἀθέρωματα, σιεατώματα, μελικηρίδες* (Honig enthaltende Geschwülste, Cysten?), die *ἀνθρακες, γάγγραιναι, ἔρπητες, ἐρυσιπέλατα, σκίρροι, οἰδήματα, καρκῖνοι* und *πνευματώσεις* (das durch einen fünften Humor hervorgerufene Emphysem!).

In der aphorismenähnlichen Schrift: *Ὅροι ἰατρικοί* (Definitiones medicae<sup>1)</sup>) gibt nun Galen eine genauere Erklärung, was er unter *Σκίρρος, καρκῖνος* und *καρκίνωμα* versteht.

Unter *Σκίρρος*<sup>2)</sup> versteht er eine mit Härte, Schwere, Unbeweglichkeit und Unempfindlichkeit verbundene Geschwulst am Körper, rechnet also den Scirrhus noch zu den gutartigen Geschwülsten.

In Kap. 13 seiner Schrift „De tumoribus praeter naturam“ (T. VII ed. Kühn) spricht er nun von den bösartigen Geschwüren (*κακοήθης*). Zu diesen rechnet er den *καρκῖνος*, der dadurch entsteht, daß die *ψώρα* und die *λέπρα*, welche sonst nur allein Affektionen der melancholischen Haut sind, in die Adern und in die Weichteile eindringen.

Das *καρκίνωμα*<sup>3)</sup> ist eine bösartige (*κακοήθης*), sehr harte (*περίσκληρος*) nicht ulcerierte Geschwulst. Zu den ätiologischen Ursachen des Krebses zählt Galen, abgesehen von dem eben erwähnten Eindringen der *ψώρα* und *λέπρα* in die Blutgefäße und Weichteile, besonders die Eindickung der schwarzen Galle, welche aus dem Humor melancholicus entsteht. Ist die Galle scharf, dann entwickelt sich der Cancer exulcerans, ist sie milder, dann entsteht der Cancer occultus.

Die Entstehung des Krebses aus eingedickter, schwarzer Galle basierte auf der Beobachtung Galen's, daß melancholische Frauen besonders vom Krebs heimgesucht wurden. Die Suppressio mensium und die der Hämorrhoiden schuldigt er<sup>4)</sup> besonders als krebserzeugend an, da dadurch die schwarze Galle keinen Abfluß hätte.

Dort, wo die schwarze Galle am leichtesten eingedickt wird, nämlich im Gesicht, an den Ohren, der Nase, der Lippe und an den Mammae ist auch der Lieblingssitz des Krebses.

Inbezug auf die Diagnose meint zwar Galen, daß man den Krebs schon beim Beginn diagnostizieren müsse, doch bringt er es über eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose nicht hinaus. Auch er konnte den Krebs nur aus dem Verlauf diagnostizieren.<sup>5)</sup>

In der vorhin schon genannten Schrift „De tumoribus praeter naturam“ gibt er folgende Darstellung über die klinischen Symptome des Krebses:

„Cancer est tumor durus, inaequalis, rotundus oris praetumidis aspectu teter inflammatione nigrior, ac minus calidus, lividus, fuscus, renixu valido venosus: hoc est: venis in ambitu sanguine melancholico turgidis et pedum cancri animalis modo eminentibus . . . subito

<sup>1)</sup> Ed. Kühn: T. XIX. p. 346. Cfr. E. Gurlt l. c. S. 4<sup>te</sup> Bd. I S. 449.

<sup>2)</sup> *οξύς* = hart, wurde für jede harte Geschwulst angewendet, stammt nicht, wie einige Autoren angeben, von *οξύς* = Gips ab.

<sup>3)</sup> *Ὅροι ἰατρικοί*. Ed. Kühn. T. XIX Nr. 393.

<sup>4)</sup> ad Glaucon lib. II cap. 2 u. 10.

<sup>5)</sup> ad Glaucon lib. XIV cap. 9.

*accesscens. primo indolens procedente vero tempore aegros perpetuo fere dolore infestus.*“

In seiner Schrift „*de arte curat.*“ (lib. II, cap. 10) gibt er nun eine genauere Erklärung, weshalb der Krebs seinen Namen von dem Krestier her hat. . . . Nam, *quemadmodum in isto pedes ex utraque parte sunt corporis. ita in hoc morbo venae distenduntur ac figuram omnino semilem cancro repraesentant.*

Da Galen die Lymphgefäße nicht kannte, so schrieb er die Ausbreitung des Krebses und sein Wachstum also den Venen zu, die die eingedickte, schwarze Galle weiter ausbreiteten.

Wichtig ist auch, daß Galen in derselben Schrift nur dann eine Geschwulst für Carcinom hielt, wenn sie auf der Außenseite des Körpers vorhanden war.

Der Krebs innerer Organe war ihm nicht bekannt, obwohl Schriftsteller vor ihm, wie wir gesehen haben, wenn auch nur in hypothetischer Form, von einem Krebs der inneren Organe sprachen.

Für Galen war nur der Cancer occultus einer Therapie zugänglich. Ganz richtig sagt er:

„*Proinde huic malo incipienti priusquam in parte omnino figatur. quam oxyssime occurrere est operae pretium.*“

Zu diesem Zwecke unterwarf er den krebserkrankten Patienten einer innerlichen und äußerlichen Behandlung.<sup>1)</sup>

Zunächst purgierte Galen tüchtig mit Aloe, Hiera picra, Rhabarber und Cassia. Auch den Theriak<sup>2)</sup> und Mithridates<sup>3)</sup> wandte er an, ließ auch das alte Volksmittel, Gänseblut, trinken.

Dann aber legte er den größten Wert auf eine besondere Diät, hauptsächlich verbot er solche Nahrungsmittel, welche nach seiner Meinung viel schwarze Galle bildeten.

Da die Diät auch in späteren Jahrhunderten eine große Rolle bei der Behandlung der Krebskrankheit spielte, so will ich an dieser Stelle einen Speisezettel für Krebskranke von Galen, nach Benedict Textor<sup>4)</sup> zitieren:

Verboten war:

Wein, Essig, Kohl, alter Käse, Fleisch mit Haut göüt, Pökelfleisch, Ziegen-, Hirsch- und Hasenfleisch, Walnüsse.

Dann ließ Galen hin und wieder auch die Patienten fasten und suchte psychische Erregungen von denselben fernzuhalten.

Erlaubt war besonders:

Gerstenabkochung, Gemüse, Milch, junges Ziegenfleisch, Kalbfleisch, Geflügel, Fische, die sich an Felsen aufhalten (*Pisces saxatiles*), leichter Weiß- und Rotwein.

Die äußere Behandlung bestand in Aderlässen und Anwendung des *Ferrum candens*.

Wie aus seiner Schrift ad Glaucon Lib. II ersichtlich, scheute er auch nicht vor der Operation mit dem Messer zurück: so operierte er z. B. ein Mammaëarcinom mit dem Messer, drückte die Venen

<sup>1)</sup> Cfr. die Schrift von Benedict Textor l. c. S. 10.

<sup>2)</sup> Von Andromachus aus Kreta, Leibarzt des Kaiser Nero, erfunden, aus 70 Substanzen bestehend.

<sup>3)</sup> Von Mithridates VI. von Pontus, genannt Eupater (gestorben anno 63 a. Chr.) erfunden, aus 54 Substanzen bestehend.

<sup>4)</sup> l. c. S. 10.





In der von mir benutzten Ausgabe<sup>1)</sup> finden wir hauptsächlich Auszüge aus den verloren gegangenen Schriften des Leonides von Alexandrien (cfr. S. 14) und des Archigenes (S. 9).

Was diese Schriftsteller über Krebs geschrieben haben, ist bereits an den angeführten Stellen erwähnt.

Aetius gibt uns auch Aufschluß über mannigfache bösartige Geschwülste, die zu damaliger Zeit bekannt waren.

Erwähnenswert ist noch eine gute Beschreibung des Uteruskrebses, auf die Waldeyer<sup>2)</sup> aufmerksam macht. Aetius will diese Schilderung aus den Schriften des Archigenes entlehnt haben.

Im Tetrabiblion IV, cap. 94 heißt es vom Uteruskrebs:

„Cancratorum uteri tumorum aliqui ulcerati sunt, aliqui non ulcerati quemadmodum de mammis supra diximus. Itaque in non ulceratis tumor circa os uteri reperitur durus, ad tactum renitens inaequalis eminens, colore faeculentus, ruber aut sublividus, vehementes dolores inducens circa inguina summum ventrem pectinem ac lumbos, qui ad manuum contactum et medicamentorum varietatem exacerbantur. — Si vero ulceratus est cancer, supra dolores, duritiasque ac tumorem, ulcera corrosa et inaequalia videntur, plerumque sordida eminentia albicantia, quae vero pura putantur faeculenta, livida, rubicunda et cruenta apparent. Excernitur autem at ipsis sanies tenuis aquosa, nigra aut fulva graveolens. Aliquando et sanguis defertur et alia signa adsunt supra de uteri inflammatione relata. Proinde affectio haec incurabilis est, velut etiam Hippocrates pronuntiavit mitigari tamen ac leniri potest.“

In Lib. XIV, cap. 4 der von mir benutzten Ausgabe gibt Aetius eine Erklärung darüber, was man seiner Zeit unter Thymus verstand, worauf wir schon (S. 8) hingewiesen haben.

An derselben Stelle setzt er auseinander, was Acrochordon bedeutet, „id est verruca turgida quaedam est ita apellata, quod apici incisae chordae maxime assimilatur“.

Die Bezeichnung Clavus erklärt er folgendermaßen: „callosa eminentia est capiti clavi similis.“

Im Buch XIV, cap. 1—11 werden die Fissuren, Tubercula und Condylomata des Anus beschrieben; die Beschreibung deutet auch auf Rectumcarcinom hin.

Im allgemeinen versteht Aetius unter Thymium fast immer das Carcinom. In Buch XIV, cap. 105 heißt es: „Thymus aut in alis pudendi, aut in ipso pudendo, aut in uteri osculo, aut collo generantur.“

Nebenbei erwähnen müssen wir hier noch:

### Alexander von Tralles

(525—605 p. Chr.), der sich hauptsächlich mit inneren Krankheiten beschäftigte, in denen er manches Vorzügliche leistete. (Phtisis, Würmer etc.)

In bezug auf den Krebs huldigte er den humoralpathologischen Anschauungen seiner Zeit. Im 9. Buch seiner *Ἱατρικὰ δυνάμεινα* erwähnt er den Cancer und rühmt besonders eisenhaltige Getränke bei Lebercarcinom.

<sup>1)</sup> Aetii Amideni . . . . de re medica von Baptista Cornarius. Cfr. Ann. S. 8.

<sup>2)</sup> Ueber den Krebs, Volkmann's Sammlung 1873 Nr. 33.

Wolff, Die Lehre von der Krebskrankheit.

**Byzantinische Periode<sup>1)</sup>**

nennen, verkörpert also die Zeit des Sammelns und Kompilierens der medizinischen Schriften, und wird durch die drei Encyklopädisten Oribasius, Aetius und Paulus von Aegina repräsentiert, die auch für uns von Wichtigkeit sind, da wir in ihren Sammelwerken viele Ansichten von medizinischen Schriftstellern finden, deren Schriften verloren gegangen sind.

**Oribasius<sup>2)</sup>**

325 p. Chr. zu Pergamon geboren, Leibarzt des Kaisers Julianus (Apostata) 361—363 p. Chr., gestorben zu Konstantinopel im Jahre 403 p. Chr. Im Auftrage des Kaisers machte er kritisch gesichtete Auszüge aus Galen und anderen alten Schriftstellern.

Es entstand ein 70 Bücher starkes Werk „*Ἱατρικαὶ συναγωγαί*“ (Collectan. medicinalia), von denen jedoch nur 25 erhalten sind. In der von mir benutzten Ausgabe<sup>3)</sup> finde ich folgende Bemerkungen über den Krebs<sup>4)</sup>: „Jam vero canceri quoq. ex atra bili ferrente, quae si acrior fuerit, cum ulcere erumpunt.“

Es ist bemerkenswert, daß hier schon von einer gärenden Substanz als Ursache des Krebses gesprochen wird und von einer Schärfe, die den Cancer ulceratus erzeugen soll, eine Ansicht, die, wie wir sehen werden, in spätern Jahrhunderten gang und gäbe war.

Von der Inflammatio ist der Cancer dadurch unterschieden: neque ita rubent, ut in inflammationibus, sed color earum sanguinis colori respondet.

Der Cancer ist im allgemeinen unheilbar: „Caeterum cancer propter hujus humoris crassitiem non sanescit.“

Nur im Beginn ist der Cancer zu heilen, „evacuatione melancholici humoris“.

Als Palliativum beim ulcerierten Krebs wandte Oribasius den Succus Solani auf Leinwand und eine Salbe aus Pompholyx (Hüttenrauchruß) an, ein, wie wir sehen werden, auch in spätern Jahrhunderten viel gebrauchtes Medikament gegen Krebs.

E. Gurlt erwähnt noch, daß in der von ihm benutzten Ausgabe<sup>5)</sup>, auch der schon von Galen gegen Krebs benutzte Arsenik und das rote Operment (*σανδαράκη*) als Mittel gegen Krebs aufgezählt werden.

**Aetius aus Amida,**

Leibarzt des Kaisers Justinian, geboren im Jahre 502, gestorben im Jahre 575 p. Chr.<sup>6)</sup>, verfaßte ebenfalls ein Sammelwerk aus den alten Schriftstellern, mit Ausnahme des Hippokrates.

<sup>1)</sup> Cfr. Richard Friedländer: Die wichtigsten Leistungen der Chirurgie in der byzant. Periode. I.-D. Breslau 1883.

<sup>2)</sup> Cfr. Biographie von Eunapius: *Βίοι φιλοσοφῶν καὶ σοφιστῶν* ed. Boissonade Amstel. 1822.

<sup>3)</sup> Oribasii Sardiani Medici . . . . opera omnia. Interprete Joanne Baptista Rasario (3 Bd.) Basileae 1557.

<sup>4)</sup> T. I. Synopseos ad Eusthatium filium Libri novem — . . . . Buch VII cap. XIII (S. 231 der Rasario'schen Ausgabe).

<sup>5)</sup> Von Bussemacher u. Darenberg. Paris 1851—76. T. IV Buch 51 p. 499.

<sup>6)</sup> Cfr. Emil Isensee: Geschichte der Medizin. Berlin 1840.

In der von mir benutzten Ausgabe<sup>1)</sup> finden wir hauptsächlich Auszüge aus den verloren gegangenen Schriften des Leonides von Alexandrien (cfr. S. 14) und des Archigenes (S. 9).

Was diese Schriftsteller über Krebs geschrieben haben, ist bereits an den angeführten Stellen erwähnt.

Aetius gibt uns auch Aufschluß über mannigfache bösartige Geschwülste, die zu damaliger Zeit bekannt waren.

Erwähnenswert ist noch eine gute Beschreibung des Uteruskrebses, auf die Waldeyer<sup>2)</sup> aufmerksam macht. Aetius will diese Schilderung aus den Schriften des Archigenes entlehnt haben.

Im Tetrabiblion IV, cap. 94 heißt es vom Uteruskrebs:

„Cancratorum uteri tumorum aliqui ulcerati sunt, aliqui non ulcerati quemadmodum de mammis supra diximus. Itaque in non ulceratis tumor circa os uteri reperitur durus, ad tactum renitens inaequalis eminens, colore faeculentus, ruber aut sublividus, vehementes dolores inducens circa inguina summum ventrem pectinem ac lumbos, qui ad manuum contactum et medicamentorum varietatem exacerbantur. — Si vero ulceratus est cancer, supra dolores, duritiasque ac tumorem, ulcera corrosa et inaequalia videntur, plerumque sordida eminentia albicantia, quae vero pura putantur faeculenta, livida, rubicunda et cruenta apparent. Excernitur autem at ipsis sanies tenuis aquosa, nigra aut fulva graveolens. Aliquando et sanguis defertur et alia signa adsunt supra de uteri inflammatione relata. Proinde affectio haec incurabilis est, velut etiam Hippocrates pronuntiavit mitigari tamen ac leniri potest.“

In Lib. XIV, cap. 4 der von mir benutzten Ausgabe gibt Aetius eine Erklärung darüber, was man seiner Zeit unter Thymus verstand, worauf wir schon (S. 8) hingewiesen haben.

An derselben Stelle setzt er auseinander, was Acrochordon bedeutet, „id est verruca turgida quaedam est ita apellata, quod apici incisae chordae maxime assimilatur“.

Die Bezeichnung Clavus erklärt er folgendermaßen: „callosa eminentia est capiti clavi similis.“

Im Buch XIV, cap. 1—11 werden die Fissuren, Tubercula und Condylomata des Anus beschrieben; die Beschreibung deutet auch auf Rectumcarcinom hin.

Im allgemeinen versteht Aetius unter Thymium fast immer das Carcinom. In Buch XIV, cap. 105 heißt es: „Thymus aut in alis pudendi, aut in ipso pudendo, aut in uteri osculo, aut collo generantur.“

Nebenbei erwähnen müssen wir hier noch:

### Alexander von Tralles

(525—605 p. Chr.), der sich hauptsächlich mit inneren Krankheiten beschäftigte, in denen er manches Vorzügliche leistete. (Phtisis, Würmer etc.)

In bezug auf den Krebs huldigte er den humoralpathologischen Anschauungen seiner Zeit. Im 9. Buch seiner *Ἱατρικὰ δροχαίδεα* erwähnt er den Cancer und rühmt besonders eisenhaltige Getränke bei Lebercarcinom.

<sup>1)</sup> Aetii Amideni . . . de re medica von Baptista Cornarius. Cfr. Anm. S. 8.

<sup>2)</sup> Ueber den Krebs, Volkmann's Sammlung 1873 Nr. 33.

### Paulus von Aegina

aus der Alexandrinischen Schule (625—690 p. Chr.) ergänzte teilweise die Schriften des Oribasius. Sein Compendium „*Επιτομῆς βιβλία ἑπτα*“ war jahrhundertlang in Geltung.

Wenn Paulus uns auch nichts über die Krebskrankheit bringt, was nicht schon aus den Schriften des Oribasius bekannt ist, so ist doch eine Stelle seiner Schrift bemerkenswert, aus der wir ersehen, daß Paulus auch den innern Krebs kannte, indem er behauptete, daß der Krebs an jeder äußern und innern Stelle entstehen könne.<sup>1)</sup>

„In omni corporis parte cancer nasci solet. Nam et in oculis et in utero velut in tractatione de ipsis dictum est, et in aliis pluribus partibus. |

Verum in mammis mulierum maxime abundat, eo quod laxae sunt et materiam quae crassissima est prompte suscipiunt.“

Als Ursache gilt, wie bei allen Autoren, die „Atra bilis, et si acrior fuerit, cum exulceratione.“

Der Name rührt von der den Krebsfüßen ähnlichen Ausbreitung des Cancer her. Andere wieder sagen, der Name rühre daher — „quod ita partibus adhaeret, ut aegre avelli possit, si quas apprehenderit“.

Paulus scheint aus derselben Quelle wie Aetius geschöpft zu haben; denn fast wörtlich finden wir diese ganze Auseinandersetzung bei Aetius (cfr. S. 9), der wenigstens als seine Quelle die Schriften des Archigenes angibt, während dies Paulus nicht tut.

An verschiedenen Stellen<sup>2)</sup> noch finden wir den Krebs erwähnt. So unterscheidet Paulus auch die chronische Metritis von Carcinoma Uteri, und da schon Archigenes<sup>3)</sup> den Mutterspiegel kannte, und Paulus aus den Schriften desselben schöpfte, so war ihm selbstverständlich auch dieses Instrument, welches er *διοπτρισμός* nannte, bekannt.

Im großen und ganzen war Paulus kein Freund von Operationen und empfahl nur die Exstirpation und Cauterisation des Mammakrebses.

Erwähnenswert sind noch die Erklärungen für die damals gebrauchte Bezeichnung einzelner bösartiger Geschwüre, die als Ergänzung der von Aetius (S. 17 ff.) gegebenen Nomenklatur dienen können.

Für die Bezeichnung Chironium gibt er die Erklärung,<sup>4)</sup> „velutiquae chiron<sup>5)</sup> ipso opus habeant ad sanationem.“ Telephia: „quod Telephus<sup>6)</sup> ex ejusmodi ulcere diu laboravit.“

Mit Paulus von Aegina schließt das Zeitalter der klassischen Periode.

<sup>1)</sup> In der von mir benutzten Ausgabe Pauli Aeginetae: Totius rei Medicinae Libri VII. per Janum Cornarium Basiliae 1556. (Die beste Ausgabe soll übrigens nach E. Gurlt die englische von Francis Adams London 1844—47 sein.) Lib. IV, cap. 26.

<sup>2)</sup> Lib. III, 72.

<sup>3)</sup> Cfr. Anm. S. 10.

<sup>4)</sup> Lib. IV, cap. 46.

<sup>5)</sup> Chiron hatte durch einen Pfeil des Herkules eine unheilbare Wunde erlitten.

<sup>6)</sup> Sohn des Herkules, wurde von Achilles mit dem Speer verwundet, durch den Rost desselben aber geheilt.

## Die Araber

(7. bis 12. Jahrhundert p. Chr.)

bilden den Übergang von der klassischen Periode zur Renaissance.

Das religiöse Moment hinderte, besonders in der Medizin, durch das Verbot von Sektionen menschlicher Leichen, jede freiere Entwicklung in dieser Wissenschaft.

Die arabischen Aerzte beschränkten sich hauptsächlich auf die Interpretation der klassischen Schriftsteller, besonders des Galen, der ihr Vorbild war.

Nichtsdestoweniger leisteten sie Hervorragendes in der Therapie durch ihre chemischen und botanischen Kenntnisse und durch das Studium, das sie der Prognose und Diagnose der Krankheiten widmeten. Die Kenntnis der Masern und Pocken z. B. verdanken wir den Arabern.

Bei den Arabern unterscheidet man gewöhnlich 3 Perioden:

I. Periode (um 850 p. Chr.) = die Schriftsteller beschäftigen sich nur mit der Uebersetzung der griechisch-römischen Autoren.

II. Periode (um 900 bis 1100 p. Chr.) = repräsentiert die Blütezeit, deren Hauptvertreter das Dreigestirn Rhazes, Albukassim und Avicenna waren.

III. Periode (um 1150 p. Chr.) = beginnender Verfall. Für die Medizin kommen aus dieser Periode nur Avenzoar und Averroes in Betracht.

Uns interessieren hier nur die Vertreter der II. und III. Periode, in deren Schriften doch manches Bemerkenswerte über die Krebskrankheit mitgeteilt wird.

### Rhazes

eigentlicher Name: Abu Beckr Mohammed Ben Za Kerijja el Razi) etwa um 850 p. Chr. in Raj (Persien) geboren, lebte zu Bagdad, starb daselbst im Jahre 923 p. Chr., des Augenlichts beraubt, auf Befehl des Fürsten el Mansur, dem er eines seiner Hauptwerke, das Liber Medicinae Mansuricus, gewidmet hatte.

Von seinen vielen Schriften<sup>1)</sup> kommen für uns, außer dem obengenannten Werk, nur die Schrift „el Hâwi seu Continens“<sup>2)</sup> (30 Bücher) in Betracht, woselbst er die Krebskrankheit ausführlicher abhandelt. Jedoch bietet die Schrift nichts Neues. Sie enthält die Theorie des Galen und die Therapie des Hippokrates.

Mehr Ausbeute, in bezug auf die Krebskrankheit, finden wir in dem obengenannten „Liber Medicinae Mansuricus“.<sup>3)</sup> Im Traktat. V, cap. 24 der von mir benutzten (lib. VII, cap. 9 der Gerardi'schen) Ausgabe, beschreibt er den Cancer folgendermaßen: „Cancer est aegritudo, in qua maxima est fatigatio, ac fere incurabilis existit.

<sup>1)</sup> Cfr. F. Wüstenfeld: Geschichte der arabischen Aerzte und Naturforscher. Göttingen 1840.

<sup>2)</sup> Herausgegeben von Hieronymus Surianus Venetiis. 1509. Lib. XXVII. 3. Tractat.

<sup>3)</sup> E. Gurlt benutzte die lateinische Ausgabe von Gerardus Toletanus und Andreas Vesal Basileae 1544. Das von mir aus der hiesigen Königl. Bibliothek benutzte Exemplar hat kein Titelblatt, hat einen handschriftlichen Index von Johann Serapion, enthält 7 Traktate und stammt, wie aus den handschriftlichen Bemerkungen im Text ersichtlich ist, aus dem Jahre 1497.

Qui si illic ex quo incipit succuratur et ut debet regatur, forsitan stabit ut est, neque augmentabitur. Cum aut creverit, semper sic permanebit. Qui deterior est, si ulceretur. . . ."

Rhazes kennt sehr gut den Krebs innerer Organe, und finden wir an einzelnen Stellen genauere Beobachtungen hierüber aufgezeichnet. So beschreibt er<sup>1)</sup> z. B. den Uteruskrebs, bei dem er einen ulcerierten und nicht ulcerierten unterscheidet.

Ferner erwähnt er.<sup>2)</sup> daß auch in der Nase Krebs vorkommen könne:

"Cognoscitur vero, an huiusmodi affectus cancer sit (zum Unterschied von Polypen ex eo videlicet si durus est et venas tumidas habet, et ad palatum usque nonnunquam prorepat. . . ."

Seine Therapie<sup>3)</sup> war hauptsächlich medikamentöser Natur. Salben aus Pfeffer und Blei spielten eine große Rolle. Auch die Operation empfahl er, aber nur im Beginn der Krankheit: zugleich rät er, wie damals üblich, die Venen, die nach damaliger Ansicht die Materia peccans enthielten, tüchtig auszudrücken.

### Abulcassim

Lebte eigentlich Abul-Cäsım Chalaf Ben Abbās el Zakrawi, bei Cordova geboren um 912 p. Chr., lebte bis 1013. Sein Hauptwerk, genannt „Altasrif“, enthält 30 Bücher. Das 30. Buch ist der Tractatus de operatione manus seu de chirurgia Abucasis.<sup>4)</sup>

Abuleasis schöpfte hauptsächlich aus den Schriften des Paulus von Aegina. Kap. 53, welches die Anatomie behandelt, ist aus Galen entlehnt.

Kap. 53 behandelt den Krebs, dessen Prognose er, besonders bei dem großen Krebs, für eine sehr schlechte hält:

"Quando cancer antiquatur et est magnus non oportet, ut appropinques ei, ego enim non potui sanare ex eo aliquam, neque vidi alium ante, qui pervenerit ad illud."

Kap. 72 handelt vom Uteruskrebs. Abulcassim ist kein Anhänger der blutigen Operation durch schneidende Instrumente, sondern empfiehlt das *Canterium actuale*.

Der berühmteste der arabischen Aerzte war unzweifelhaft

### Avicenna

Lebte eigentlich Abu Ali el Hosein Ben Abdallah Ben el Hosein Ben Ali el Scheich el Reis Ibn Sina, kurz „Ebn Sina“ und im Abendland „Avicenna“ genannt.

Geboren 980 (Persien), gestorben 1037.

Von seinen über 100 Schriften hat sein Hauptwerk, der „Canon medicinae“,<sup>5)</sup> die größte Berühmtheit erlangt und fast die Schriften des Galen verdrängt.

<sup>1)</sup> Tract. V, cap. 19 der von mir benutzten Ausgabe.

<sup>2)</sup> Tract. II ebendem. Buch 9 der Gerardischen Ausgabe.

<sup>3)</sup> Tract. V, cap. 24 De apostematibus.

<sup>4)</sup> Ausgabe von Lucien Leclerc. Paris 1861 von E. Gurit und Alberts benutzt, denen ich bei diesem Autor hier hauptsächlich folge.

<sup>5)</sup> Mir lag der Liber canonis totius medicinae in der Ausgabe von Gerardus Cremonensis Lugduni 1522 vor. 5 Bücher und 450 Doppelseiten. Eine neue Abhandlung über die 3 berühmtesten arabischen Aerzte hat P. de Koning (französisch 1903) verfaßt.

Der Canon galt bis zum 15. Jahrhundert als das beste Buch über Medizin. Im großen und ganzen ist auch dieser Fürst der arabischen Aerzte nur Kompilator gewesen. Im lib. III wird die Entstehung des Krebses aus der Melancholia adusta beschrieben.

Im IV. Buch, Traktat 2 wird der Cancer und der Scirrhus, oder die Induration erwähnt, welche auch die Bezeichnung apostema durum, oder sephiros führt.

Avicenna hält, im Gegensatz zu Abulcassim, obwohl dieser in der Chirurgie bedeutender war, den Krebs im Anfangsstadium für heilbar, allerdings hauptsächlich auch nur durch innere Therapie. Kräftige Ernährung, Abführmittel, Aderlaß, ein Decoct (ex epithymi und catarrhico imperiali) waren die Hauptmittel.

Jedoch eine Bereicherung der Therapie, die allerdings wenig beachtet oder als zu gefährlich nicht weiter geübt wurde, haben wir Avicenna zu verdanken, das ist die überhaupt zum ersten Male erwähnte innere Anwendung des Arsenik (Avicenna empfiehlt den gelben Arsenik) bei den Krebskranken.

Diese innerliche Arseniktherapie spielte in späteren Jahrhunderten, wie wir noch sehen werden, ja sogar heute noch, eine große Rolle.

Den offenen Cancer behandelte Avicenna mit Pflaster.

Obleich nunmehr die arabische Medizin dem Verfall immer näher kam, sind für uns doch noch 2 Schriftsteller aus der Niedergangsperiode von Bedeutung, und zwar Avenzoar und sein Schüler Averroes.

### Avenzoar

(Abu Merwân Abdel Malik Ben Abul Alu Zohr Ben Abd el Malik Ibn Zohr), geboren im Jahre 1070 in der Nähe von Sevilla, gestorben 1162.

Seine Hauptschrift ist der „Liber Theisir“.<sup>1)</sup> Avenzoar ist deshalb für uns von großem Interesse, weil er schon gute Kenntnisse über das Oesophagus- und Magencarcinom hatte (letzteres beschreibt er als Verruca ventriculi), und weil er der Erfinder der Kanülenbehandlung und der Rektumernährung bei Oesophaguscarcinom war.

Ueber diesen wichtigen Fortschritt in der Therapie und über die klinischen Symptome des Oesophaguskrebses, die sehr richtig geschildert sind, spricht er sich folgendermaßen aus (Kap. 18):

„Incipit cum dolore leni et cum difficultate deglutiendi, quae paulatim et successivo augmentatur, donec devenerit ad privationem deglutiendi perfectam.

Primus modus est, ut apponas cannulam argenti vel stanni in gulam. Et sit cannula habens caput, quod ponitur intus in ore strictum et illud, quod remanet in manu a parte exteriori sit latum valde.“

Man ersieht aus dieser Schilderung, daß Avenzoar eine, allerdings steife Sonde anwendete, zur Diagnose des Oesophaguskrebses.

<sup>1)</sup> Mir lag folgende Ausgabe vor: Abhomeron Abynzohar und den Theisir, Colliget Averrois Antidotarium (Schüler des Avenzoar 1149-1198), 7 Bücher. Bei dem, aus der hiesigen Königl. Bibliothek benutzten Exemplar fehlt das Titelblatt, ebenso die Jahreszahl der Ausgabe (Venetiis 1496 handschriftlich innen bemerkt). Aus dem Vorwort ersieht man, daß Hieronymus Surianus der Herausgeber ist. Gurkt benutzte eine spätere Ausgabe vom Jahre 1553.



Auch die Technik der Einführung wird ausgezeichnet beschrieben; so soll z. B. die Sonde bei Brechbewegungen etwas zurückgezogen werden, dann spritzte er Milch oder eine Mehlsuppe durch diese Kanüle in den Magen.

Avenzoar ist auch der Erfinder der Nährklystiere. Bis zu seiner Zeit glaubte man nicht, daß die Speisen vom Mastdarm in den Magen gelangen könnten. Er lieferte aber den Beweis hierfür, indem er die Patienten mit Magencarcinom durch Nährklystiere lange Zeit am Leben erhielt. Das Instrument, das er dazu verwendete, bestand aus einer silbernen Röhre, oben mit einer Ziegenblase (als Druckmittel) versehen und auf eine Klystierspritze aufgesetzt. Erst ließ er den Darm reinigen, dann spritzte er die Nährstoffe ein.

„Et sic inde dictum intestinum suggendo recipit nutrimentum et ab ipso aliud intestinum sibi contiguum recipiendo suggit et ab illo aliud, donec sic successive ad fundum stomachi dictum nutrimentum habet devenire.“

Selbstverständlich war Avenzoar über den physiologischen Vorgang, wie die Nahrung vom Darm aus in den Körper gelangt und verbraucht wird, entsprechend den geringen physiologischen Kenntnissen der damaligen Zeit, vollständig im Irrtum, und seine naive Auffassung dieses Vorgangs ist nicht weiter verwunderlich.

Jedenfalls hat Avenzoar in bezug auf die Therapie des Oesophagus- und Magenkrebses Hervorragendes geleistet, und muß dieser Autor als der Begründer der Sondentherapie angesehen werden.<sup>1)</sup>

## Das Abendland zur Zeit der Vorrenaissance.

(13., 14. und 15. Jahrhundert.)

### Die Mönchsmedizin.

Im Abendland lag bis zur Gründung von Universitäten die Pflege der Wissenschaften hauptsächlich den verschiedenen Mönchsorden ob. Die Alleinherrschaft der Kirche verhinderte jegliche freie Forschung; besonders die chirurgische Wissenschaft stand auf einem sehr tiefen Niveau und wurde nur von unwissenden Badern und herumziehenden Kurpfuschern ausgeübt, zumal durch das Konzil von Tours (im Jahre 1162) und auch späterhin im 4. Lateranischen Konzil, den Geistlichen jegliche Behandlung von Wunden verboten wurde. Die Chirurgie hatte damals etwas derartig Verächtliches an sich, daß selbst noch in der Mitte des 14. Jahrhunderts die Baccalaurei der Pariser Fakultät schwören mußten, sich nicht mit Chirurgie zu beschäftigen.

<sup>1)</sup> Nach Leube (Geschichte der Magensonde) cfr. Schmidt's Jahrb. Bd. 234, soll allerdings schon Oribasius einen 10—13 Zoll langen Handschuhfinger als Oesophagussonde benutzt haben. Späterhin wurde von Fabricius ab Aquapendente ein weißes Wachslicht und von Thomas Willis ein Fischbeinstab mit Schwamm als Sonde gebraucht.

Diese Epoche der Medizin wird als das Zeitalter der Mönchsmedizin bezeichnet.

Hauptsächlich widmeten sich die Benediktiner (Cassiodor!) dem medizinischen Studium, jedoch war diese Zeit für die Medizin, sowohl in theoretischer als auch in praktischer Beziehung, vollständig unfruchtbar.

Die Haupttätigkeit der Mönche bestand in der Uebersetzung des Galen und anderer älterer Schriftsteller. Magik, Alchymie und die Astrologie, Glaubenskuren und Beschwörungen spielten in der Therapie die Hauptrolle.

Erst durch die Gründung von 2 Universitäten im Abendlande, durch die Schulen von Salerno in Italien (etwa in der Mitte des 12. Jahrhunderts gegründet) und von Montpellier in Frankreich (um 1150) und späterhin Prag in Deutschland (1348), kam ein frischerer Zug in die Medizin, obwohl alle diese Hochschulen noch unter dem Bann der Kirche standen, da diese bestimmte, welche Bücher an den Universitäten benutzt werden durften.

So kam es, daß auch an diesen Hochschulen nur die theoretische Medizin unter Zugrundelegung der Schriften der alten Schriftsteller kultiviert wurde; die praktische Seite mußte sehr vernachlässigt werden, zumal nur äußerst selten der Kadaver eines Verbrechers den Aerzten zu Demonstrationszwecken überwiesen und Chirurgie gar nicht, oder nur privatim gelehrt wurde.

Welche Fortschritte in der Theorie, Diagnosis und Therapie der Krebskrankheit diesen Schulen zu verdanken sind, wollen wir nun im folgenden erörtern.

### **Die Schule von Salerno in Italien während der Zeit der Vorrenaissance.**

Die Salernitanische Schule erlangte hauptsächlich zur Zeit der Kreuzzüge (11. und 12. Jahrhundert) ihre Blüte. Die Kreuzzüge, die fast alle durch das südliche Italien ihren Durchgang nahmen, gaben Gelegenheit genug zu allen möglichen Erkrankungen. An Material fehlte es also den dortigen Aerzten nicht.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Wichtigkeit der Schule von Salerno für die medizinische Wissenschaft zu erörtern, man findet darüber an anderen Stellen<sup>1)</sup> ganz ausgezeichnete und ausführliche Darstellungen.

Mitteilungen über die Krebskrankheit von Lehrern dieser Hochschule finden wir aus der frühesten Zeit, etwa am Ende des 11. Jahrhunderts, z. B. von Petroncellus in der Schrift „Patrica Petrocelli Salernitani“.<sup>2)</sup>

Bemerkenswert ist die bis dahin nicht geübte Digitaluntersuchung bei Rektumcarcinom, beschrieben in Buch I, Kap. 35: „Ad anum . . .“

<sup>1)</sup> Cfr. Th. Henschel: Compendium Salernitanum (Manuskript in der Breslauer Bibliothek 1846 gefunden) und das ausführliche Werk von Salvatore de Renzi: Collectio Salernitana etc. Napoli 1852—59. 5 Bde. Letzteres bildete die Hauptquelle für alle Autoren, die sich mit dem Studium dieser Schule in neuerer Zeit befaßten. Ferner E. Nicaise: Les écoles de médecine et la fondation des universités au moyen-âge. Revue scientifique 1891. T. 47/48.

<sup>2)</sup> de Renzi: T. IV p. 188 zitiert nach E. Gurlt, Bd. I S. 699.

(et cum causa in turpissimo et indecoro posita sit loco non curandi decidunt . . . sed medici sin non propter turpitudinem vel foetorem ipsas immundicias extergant aut diligenter curando an palpando non succurrerunt aegroto!“

(Auch heute noch wird leider öfters die Digitaluntersuchung bei Rektumcarcinom verabsäumt!)

Der berühmteste Arzt aus der Schule von Salerno war unzweifelhaft

### Rogério,

dessen „Practica chirurgiae“ oder „Post mundi fabricam“ (so fängt die Schrift an) um 1180 verfaßt, bis ins 13. Jahrhundert als Textbuch für Vorlesungen gebraucht und von seinem Schüler Rolando (13. Jahrhundert) und den sog. 4 Meistern kommentiert worden ist.<sup>1)</sup>

Interessant ist für uns diese Schrift deshalb, weil hier zum erstenmal der Fungus durae matris<sup>2)</sup> beschrieben wird.

„Ea scroffula, quae immobilis est cutim cum craneo inficit et condensat in unum ita siquidem, ut dura mater cum craneo eadem sit infectione conjuncta et tunc ab ipso craneo videtur habere principium. Cura talis est. Illa cutis radicitus separetur et circa infectum craneum Trypano provide fora et cum spathumine ipsum craneum totum removeas. Quia vero ipsam superfluitatem a dura matre separare valde difficile est et periculum, quod exinde provenire potest valde timendam: ideo talem curam potius dimittere quam prosequi desideramus.“

(Gewarnt wird auch vor einer oberflächlichen Operation des Mastdarmkrebses und des krebigen Collum uteri; es sollen überhaupt alle „absconditi cancri“ nicht angerührt werden.<sup>3)</sup>

„Cum autem dixit (Rolandus) absconditos cancos non curare intendit non debes incendere vel incidere. Vidi autem quosdam medicos incidentes superiora cancri in ano vel in matricis collo nec sanitati profuerunt, sed potius infirmos duxerunt ad mortem, quibus, si non medicarentur diutius et cum minori periculo viverent.“

(Nur da, wo eine Radikaloperation, entsprechend der zu damaliger Zeit üblichen Technik möglich war, wurde operiert und zwar im Gesunden. So berichtet Roland<sup>4)</sup> über die Operation des Peniscarcinom:

„Si cancer fuerit in virili membro et totum membrum occupaverit, totum cancrosum et infectum excidatur, ita quod de viro aliquantulum auferatur et cum instrumento ferreo calido vel aureo coquatur.“

Von bedeutenderen Männern aus dieser Schule, die im 13. Jahrhundert in Italien lebten und lehrten, wären noch erwähnenswert:

Bruno da Longoburgo,<sup>5)</sup> der als Ursache des Krebses das in den Venen befindliche melancholische Blut ansah, das deshalb auch bei der Operation tüchtig ausgedrückt werden mußte. Bei schwächlichen Personen empfahl er Aetzmittel, ferner gibt er den Unterschied von Nasenpolypen und Nasenkrebs an:<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Cfr. Daremberg: Glossulae quattuor magistrorum super chirurgiam Rogeri et Rolandi etc. Napoli et Paris 1854.

<sup>2)</sup> de Renzi: l. c. T. II, Buch 1, cap. 19. Cfr. E. Gurlt, Bd. I, S. 708.

<sup>3)</sup> Lib. II, cap. 18 (der 4 Meister).

<sup>4)</sup> ibidem cap. 20.

<sup>5)</sup> „Chirurgia magna“ um 1252 (in der Collect. chirurg. Venet. 1498) nach E. Gurlt. Buch I, Kap. 16.

<sup>6)</sup> Buch II, Kap. 2 nach E. Gurlt.

„**Et fit fusci coloris: pauci sensus nimis durus: atque caro non descendit inferius: et hunc non tangas ipsum aliquo modo: quoniam est species cancri.**“

Wie wenig Klarheit über das, was man eigentlich unter Krebs verstand, bei manchen Autoren zu dieser Zeit herrschte, ersieht man z. B. aus einer Schrift des Teoderico Borgognoni<sup>1)</sup> (1205—98), der 2 Arten von Cancer unterscheidet, das „apostema melancholicum“, zu dem er den Brust-Uteruskrebs und die Elephantia (!) rechnet und „quedam ulcera rotunda concava“ mit indurierten Rändern, die schwer heilen, zu denen er die Frost(!) und Unterschenkelgeschwüre zählt.

Von den drei bedeutenderen Männern aus dieser Zeitepoche, Wilhelm von Saliceto<sup>2)</sup> (gestorben um 1277), einem hervorragenden Chirurgen, Mondino (1275—1326), einem bedeutenden Anatomen, der den ersten weiblichen Leichnam sezierete, und Lanfranchi, hat nur der letztere sich ausführlicher mit dem Krebs beschäftigt.

### Lanfranchi,

Schüler des Wilhelm von Saliceto (1250—1320), ist zugleich der Begründer der wissenschaftlichen Chirurgie in Frankreich, wie wir noch späterhin sehen werden, indem er, von Mailand verbannt, nach Lyon übersiedelte. Berühmt waren seine „Chirurgia parva“<sup>3)</sup> (1290) und „Chirurgia magna“ (1296).

Lanfranchi tritt energisch für die Radikaloperation ein.

Der Krebs, der nach ihm mancherlei Ursachen hat, soll mit allen Wurzeln exstirpiert werden und „laß inen wol verbluten, truck das Melancholisch Blut wol heraus“ — nach der Exstirpation kauterisierte er die Wunde. In seiner Chirurgia magna<sup>4)</sup> erwähnt er noch, daß der Krebs unheilbar ist, wenn er an folgenden Körperstellen sitzt:

„Ut in collo mamilla faciei partibus vel ano vel brevius dicam locis omnibus nervis venis et arteriis intricatis.“

Hier sind nur Palliativmittel am Platz. Er purgiert, legt großes Gewicht auf die Diät und wendet Salbe aus Tuciam(?).<sup>5)</sup> Bleiweiß (damals viel gebraucht) und Roßöl an.

Das 14. Jahrhundert hat in Italien sehr wenig bedeutende Männer aufzuweisen. Von E. Gurlt wird aus dieser Zeit nur

Nicolas Florentinus (gestorben etwa um 1412 p. Chr.) erwähnt, der in seinem umfassenden Compendium<sup>6)</sup> den Cancer in der hergebrachten Form behandelt und für radikale Operation eintritt. Wichtiger für uns aber ist sein Sermo über die Kauterien, die er bei Krebs anwendet, und die genauere Beschreibung des Cauterium

<sup>1)</sup> Nach E. Gurlt Plagiator von Bruno. Chirurgia edita et compilata (1498 gedruckt in der Collectio chirurg. Venet.).

<sup>2)</sup> Nach Alberts l. c. (S. 5) soll von ihm der Ausdruck „Noli me tangere“ für Krebs herrühren.

<sup>3)</sup> Benutzt wurde von mir die deutsche Ausgabe von Otto Brunfels: Kleyne Wundartznei des hochberühmbten Lanfranci aus fürbit des wolerfarnen Chr. Gregor Flügel, Straßburg 1539.

<sup>4)</sup> Cfr. die von E. Gurlt benutzte Ausgabe vom Jahre 1519 (Venet. Tract. I, cap. 13, l. c. Bd. I, S. 777).

<sup>5)</sup> Aus der deutschen Ausgabe von Brunfels nicht näher ersichtlich, um was für einen Stoff es sich handelt.

<sup>6)</sup> Sermo. liber scientiae medicinae oct. sermon. Sermo VII über Chirurgie. 4 Vol. Fol. Papiae 1484. (Mir nicht zugänglich gewesen.)

actuale (zu dem er die Metalle, Gold, Silber, Messing, Eisen rechnet) und des Cauterium potentiale (Medikamente).

Von diesen Aetzmitteln gegen Krebs wurde in Italien während des 15. Jahrhunderts recht ausgiebiger Gebrauch gemacht, z. B. von Bertapaglia.<sup>1)</sup>

Erwähnenswert aus dieser Zeit ist noch Bartholomeus Montagnana (gestorben 1460 in Padua). In seiner Schrift<sup>2)</sup> „De aegrotudinibus mamillae“ spricht er auch über den Cancer; bei der Behandlung wäre die Hauptsache, daß er nicht ulceriert. Er machte eine Venäsektion an der Vena saphena auf der Seite, wo der Cancer saß, damit die Materia peccans nach dem Gesetz der Schwere sich dorthin senken sollte.

Von einer Radikaloperation ist ihm nichts bekannt, trotzdem schon viele Aerzte vor ihm dieselbe beschrieben und ausgeführt hatten.

Der bedeutendste Arzt in Italien aus dieser Zeit ist ohne Zweifel

### Giovanni da Vigo,

(geboren im Jahre 1460 zu Genua, gestorben etwa 1517). Seine „Practica in arte chirurgica copiosa“ war ein berühmtes Werk und hat lange Zeit als klassisch gegolten. Die Wichtigkeit dieses Werkes zeigt sich auch in den vielen Ausgaben und Uebersetzungen, die von demselben existieren.<sup>3)</sup>

Im lib. II cap. 35 und 36 (der von mir benutzten lateinischen Ausgabe) unterscheidet er 3 Arten von Krebs:

1. den Scirrhus (schmerzlos),
2. den Cancer (schmerzhaft),
3. eine Mittelform, die er den sephyros cancrosum nennt. Der Krebs entsteht aus der Melancholie.

Wie üblich unterscheidet auch er eine „Melancholia naturalis“, die gutartiger ist, und eine bösartige Form, die aus der „Melancholia adustione cholere“ entsteht.

Interessant und hervorzuheben ist, daß Vigo dem Scirrhus, der im allgemeinen als gutartige Geschwulst galt, wieder die Stellung zuwies, die ihm schon Avicenna<sup>4)</sup> gegeben hatte. Vigo nennt den Scirrhus eine kalte Geschwulst und unterscheidet eine reine und unreine Form;<sup>5)</sup> die letztere wieder teilt er in den „krebsmessigen Scirrhus“ und dann in den Scirrhus, der keinen Krebs bei sich hat. Letzterer wird zum Rotlauf.

Der Scirrhus wird zum Cancer, wenn er sich entzündet. Damit also wird der Scirrhus, welcher nach Vigo aus dem weißen Schleim entspringt, als Vorstufe des Cancers angesehen.

<sup>1)</sup> Chirurgia sive recollecta super quartum canonis Avicennae. Venet. 1490/98. Nach E. Gurlt.

<sup>2)</sup> Consilia magistri B. Montagnanae (Manuskript in der Wiener Hofbibliothek). Cfr. Alexander Rittmann: Kulturgeschichtliche Abhandlungen über die Reformation der Heilkunst. Brünn 1869. H. II.

<sup>3)</sup> Benutzt wurden von mir folgende Ausgaben: 1. Practica in arte chirurgica copiosa (9 Bücher). Ausgabe von Joannes Anthracinius Wacerath 1516 (193 Doppelseiten), 2. die deutsche Ausgabe von Joh. Scultetum. Norimb. Große Practica. 9 Bücher, und die kleine Practica, 5 Bücher, in einem starken Quartbande, 1519 S. mit schönen Kupfern. (Widmung an den Kaiser darstellend.) Nürnberg 1677 bei Cristoph Gerhard.

<sup>4)</sup> Lib. I, Fen. 2, cap. „de aegrotudinibus compositis“.

<sup>5)</sup> T. I, lib. II, cap. 8 der von mir benutzten deutschen Ausgabe.

In dem Traktat,<sup>1)</sup> in welchem der Krebs speziell behandelt wird, heißt es:

„Die Melancholische Geschwulst, so vom Anbrennen der schwartzen Gall seine Ankunft gewinnet,“ ist erst verborgen und tritt dann erst an die Oberfläche.

Welche Verwirrung in der Krebsbezeichnung herrschte, ersieht man aus den mannigfachen Namen, die man dem Krebs gab, obwohl es sich vielfach gar nicht um Krebs gehandelt haben kann.

Der Krebsbegriff wurde weit gefaßt, und je nach dem Sitze anders bezeichnet. Im Gesicht wurde er „Noli me tangere“<sup>2)</sup> an den Hüften und Waden „Lupus“ und an den anderen Körperteilen „Krebs“ genannt.

Die Behandlung war entweder interner, oder operativer Art:

„Ipsium cancrum incidere et exstirpare cum omnibus suis venis et radicibus — deinde — utilissimum est ipsum locum candenti ferro decoquere partem vitiatam penetrando usque ad partem sanam,“ also, eine durchaus sachgemäße Art des Operierens. Bei der innerlichen Behandlung folgte Vigo hauptsächlich der diätetischen Therapie, wie sie von den Arabern geübt worden war (Fleischverbot, um die Anhäufung fauler Materie zu vermeiden).

Dann wandte Vigo beim ulcerierten Krebs sein Ceratum magistrale (bestehend aus Feigen, Datteln und mannigfachen Fetten) an.

Kasuistisch finden wir bei Vigo<sup>3)</sup> noch einen Uteruskrebs beschrieben, den er allerdings nur aus den klinischen Erscheinungen mutmaßt. Seine Therapie bestand in Wasserausspülungen, die mit ätherischen Extrakten vermischt waren, und in Salbenbehandlung.

Wir können hier noch gleich anschließen, daß Berengario da Carpi (1460—1530), der viele Sektionen ausgeführt hat, in seinen „Isagogae breves“<sup>4)</sup> behauptet, eine Exstirpation des krebsigen Uterus mit glücklichem Ausgang ausgeführt zu haben. Es heißt selbst:

„Ego etiam Bononiae extraxi manu aliam (matricem!) integre, quae erat cancrata anno 1507 de mense Maii quae supervixit sana.“

Aber es kann sich um keine Totalexstirpation gehandelt haben; denn die Frau menstruierte später.

### Die Schulen von Montpellier, Paris und Avignon in Frankreich zur Zeit der Vorrenaissance. Die Krebslehre in England zu dieser Zeit.

Ungefähr zu derselben Zeit, als in Italien die Schule von Salerno entstand, ist in Frankreich durch den deutschen Kardinal Conrad die Hochschule von Montpellier (Anfang des 13. Jahrhunderts) begründet worden. Die Wissenschaft, die hier gelehrt wurde, war ein Mixtum compositum aus arabischen und jüdischen Geistesprodukten, bis aus Italien durch Lanfranchi im Jahre 1295 (cfr. S. 25) die wissenschaftliche Medizin, besonders die Chirurgie, die sich bis dahin

<sup>1)</sup> ibidem. cap. 10.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 25 (Anm.).

<sup>3)</sup> Lib. IV. cap. 2.

<sup>4)</sup> Bononiae 1523 nach E. Gurlt (mir nicht zugänglich gewesen).



In der Therapie spricht sich Mondeville für eine radikale **Exstirpation** aus, es darf nicht das Geringste zurückbleiben.

**Spezielle Methoden:**

1. Tiefe Inzision, Exstirpation und Kauterisation.

2. Mittels Causticum, welches er rings um den Cancer legt, und zwar empfiehlt er als das beste den sublimierten Arsenik „tale et tantum quod et sufficiat ad corrodendum totum cancerum simul et semel“. Es bleibt eine Eschera zurück.

Er empfiehlt auch noch ein Cauterium potentiale zur Behandlung des Cancers, bestehend aus 4 Teilen Aetzkalk und 1 Teil Ruß. Diese **kaustische Methode**, und die Art ihrer Applikation ist ein großer Fortschritt in der Therapie, von späteren Schriftstellern wiederholt beschrieben, ohne daß man den eigentlichen Erfinder nannte, dann wieder vergessen und in allerjüngster Zeit wieder durch Bougard<sup>1)</sup> ans Tageslicht gezogen.

Der letzte der Arabisten aus dieser Schule, war der berühmte Chirurg

### Guy de Chauliac,

(geboren etwa 1300, gestorben etwa 1368). Leibarzt des Papstes Clemens VI. in Avignon.

In seiner Chirurgia magna.<sup>2)</sup> die bis ins 18. Jahrhundert als Lehrbuch gebraucht wurde, ist über den Krebs nur im althergebrachten Sinn berichtet.

Nur im Tract. IV, Cap. 6<sup>3)</sup> empfiehlt auch er, wie H. de Mondeville, entweder die vollständige Exstirpation, oder die Kauterisation durch „arsenicum sublimatum“ ad quod par non habet.

Wir müssen hier noch einen berühmten Arzt aus dieser Zeit anführen, der zwar nicht direkt an der Hochschule von Montpellier lehrte, aber sich doch zeitweise in Paris aufhielt, und als Interpret und Vermittler des arabischen Galenismus zu den sog. „compendiatorischen Scholastikern“ gezählt wird, zu denen u. a. Bernhard de Gordon und der noch zu erwähnende Gilbertus Anglicus gehörten — nämlich Johannes de Sancto Amando, dessen beide Hauptwerke die *Areolae* und *Concordanciae*<sup>4)</sup> sind.

Johannes de Santo Amando, der nach Pagel etwa am Ende des 13. Jahrhunderts lebte, also vor Mondeville, war Canonicus in Tournay (Belgien).

In den *Concordanciae* finden wir über Cancer 6 Sätze im Galenischen Sinne aufgestellt: Entstehung aus „der colera, die sich in colera nigra acetosa umwandelt, a quae muscae (Fliegen) fugiunt.“

Prognosis und Therapie ganz ungünstig.

Zu derselben Zeit ungefähr lebte in England der erste wissenschaftliche Arzt, Gilbertus Anglicus, besonders durch seine

<sup>1)</sup> Wir werden an einer späteren Stelle noch auf diesen Autor zurückkommen.

<sup>2)</sup> Viele Ausgaben, z. B. von Laurent, Joubert Lugduni 1585 von E. Nicaise, Paris 1890.

<sup>3)</sup> Nach E. Gurlt.

<sup>4)</sup> Beide Schriften zum ersten Mal von J. L. Pagel, Berlin 1893 und 1894 (bei G. Reimer) herausgegeben.



Schriften über die Lepra bekannt. In seinem Compendium <sup>1)</sup> (Buch VII, S. 330) definiert er den Cancer folgendermaßen:

„Cancer est vulnus sive solutio continuitatis ex apostemate melancholico non bene curato derelictum.“ Der Cancer kann auch aus Fisteln, Erysipelas und Herpes entstehen!

In der bisher üblichen Art wird die Entstehung des Scirrhus aus der Melancholia naturalis und des Cancer aus der verdorbenen Melancholie geschildert.

In Buch III bespricht er das „Noli me tangere“, unter welchem er ein „ulcus nasi ex apostemate vel pustula non bene curata“ versteht.

Dann beschreibt er auch den Nasenkrebs, der nur in der Schleimhaut sitzt, und den Gaumen und das palatum einnimmt, aber die Haut nicht angreift.

Er unterscheidet einen Cancer recens und inveteratus.

Der Sitz ist „vel in carnositas nervosis vel ossuosis locis“, oder auf der vorderen Tibia, — diese Krebse sind fast unheilbar.

Gegen den Krebs, der älter als 3 Monate ist, helfen nur chirurgische Maßnahmen:

Die Operation beschreibt er folgendermaßen: „Quod si sit in carnositas locis cancer usque ad vivum incidatur et cum ferro calido diligenter coquatur, postea ponatur oleum de vitellis ovorum et post unguentum viride <sup>2)</sup> cyrurgicum.“

### Die Medizin in Deutschland zur Zeit der Vorrenaissance.

Während in Italien und Frankreich die medizinische Wissenschaft und Kunst blühte, lag zu dieser Zeit in Deutschland das medizinische Studium noch sehr im Argen.

In den Klosterschulen wurde etwas Medizin gelehrt, und nur die Geistlichen gaben sich so nebenbei mit dem Studium der Medizin ab.

Die erste deutsche Universität Prag wurde im Jahre 1348 gegründet; es folgten die Universitäten Wien (1365), Leipzig (durch Prager Studenten 1409), Rostock 1419, Freiburg i. B. 1457, Basel 1460, Ingolstadt 1472, Tübingen 1477.

Sektionen wurden äußerst selten gemacht; Bader, Scharfrichter, Stein- und Staarschneider, Leute, die überall als „unehrlich“ verschrieen waren, übten die Chirurgie aus, und erst durch die Gründung der Universität Straßburg <sup>3)</sup> (1497) wurde die Chirurgie in wissenschaftliche Bahnen gelenkt, durch 2 deutsche Chirurgen, die auch deutsch schrieben, nämlich durch Hans von Gerssdorf und Hironymus Braunschweig.

<sup>1)</sup> Benutzt wurde von mir: Compendium medicinae tam morborum universalium quam particularium nondum medicis sed cyrurgicis utilissimum. Lugduni 1510. 7 Bücher, 362 Doppelseiten, gr. 8°. (E. Gurlt scheint dieselbe Ausgabe vorgelegen zu haben.)

<sup>2)</sup> In dem folgenden Kapitel gibt er nun die Zusammensetzung dieser Salbe an. Diese besteht aus: Axung. porci, aes viridis, attramentum (Kupfervitriol), Auripigment, Sulfur, Papaver und, wie zu damaliger Zeit üblich, durfte auch die „Dreckapotheke“ dabei nicht fehlen: Stercus humanum und columbinum!

<sup>3)</sup> Friedrich Wiegner: Geschichte der Medizin und ihrer Lebranstalten in Straßburg vom Jahre 1497—1872. Straßburg 1885.

Letzterer<sup>1)</sup> beschäftigte sich hauptsächlich mit der Behandlung von Wunden, und ist über den Krebs nichts bei ihm zu finden.

Hans von Gerssdorf, genannt Schylhans, dessen „Feldtbuch“<sup>2)</sup> 1526 erschien, wußte über den Krebs auch nichts Neues zu berichten.

S. 73 schreibt er über den Cancer ulceratus: „das ist von dem Krebs eine andere bösse blotter“. Er unterscheidet einen Krebs (klein und nicht schmerzhaft) und das Noli me tangere (Gesicht, schmerzhaft). Karbunkel und Krebs ist für ihn identisch. Ursache des Krebses ist verbrannte Cholera.

Merkmale für Krebs:

„Des krebsses ist ein gewißz zeychen, daz Du in schmeckest so Du zu dem kranken kommest oder in seinen gemach gehs. ob Du schon fern von im bist.“

Therapie: Gerssdorf nennt eine Reihe spezifischer Krebskräuter, z. B. die Herba Ruperti = Strophularia und die Centinodia = wegraß. In abergläubischer Weise rät er den Krebskranken Saphire und Smaragde bei sich zu tragen; natürlich fehlt der berühmte Theriak auch nicht. Daneben gibt er aber auch ganz rationelle Methoden an, z. B. die Aetzung des Krebsgeschwürs mit Arsenik sublimati, mit Blei und ungelöschtem Kalk.

Auch zur Operation rät er, aber die Wurzeln müssen mit entfernt werden und das melancholische Blut, wie damals üblich, ausgedrückt werden.

## Die Renaissance.

[16. und Anfang des 17. Jahrhunderts.]

(*Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehren.*)

### Italien.

Das 16. Jahrhundert und der Anfang des 17. Jahrhunderts haben auf allen Gebieten der Kultur große Fortschritte aufzuweisen. — die Entdeckung Amerikas, die Erfindung der Buchdruckerkunst, die Reformation und viele andere Umwälzungen im Geistesleben kennzeichnen diese Periode; auch die Medizin hat viele Fortschritte zu verzeichnen: Harvey's Entdeckung des Blutkreislaufs (1628), die Umwälzungen in der Anatomie und Physiologie, die das bisher geltende Galen'sche System umzustürzen drohten, die Verdrängung der lateinischen Sprache, die Rückkehr zum Studium der alten Klassiker, die bisher den Gebildeten nur in arabischer Uebersetzung zugänglich waren. — die Erfindung neuer Operationsmethoden (Arterienunter-

<sup>1)</sup> Mir lag die Ausgabe von 1539 (Straßburg) vor: Chirurgia: das ist Handwürrkung der wundartzney Hieronymi Braunschweig.

<sup>2)</sup> Benutzt wurde von mir: Feldtbuch der Wundartzney Meister Hans von Gerssdorf genannt Schylhans. (Straßburg 1526. 17 Tractate) bei Joannes Schott. 146 Doppelseiten Oktav.

bindung. Herniotomie) usw. — alle diese Ereignisse gaben auch Veranlassung, eine Umgestaltung der maßgebenden medizinischen Anschauungen vorzunehmen.

In welcher Weise diese Epoche auf die Lehre von der Krebskrankheit von Einfluß gewesen ist, wollen wir in folgendem untersuchen:  
Der Reformator der Anatomie war

### Andreas Vesal

(1514 in Brüssel geboren. 1537 Professor in Padua. Leibarzt Karl V., 1544 Reise nach Jerusalem. litt Schiffbruch und starb im Elend 1564 auf der Insel Zante).

Vesal, der die Irrtümer des Galen aufdeckte, und nachwies, daß Galen nur Affen sezirt hatte, hat sich mit dem Krebs nicht besonders eingehend beschäftigt. Trotzdem finden wir über den Krebs manches Bemerkenswerte in seinen Werken.<sup>1)</sup>

An einer Stelle,<sup>2)</sup> welche „de tumoribus praeter naturam“ überschrieben ist, schildert Vesal den Scirrhus, wie er bisher von Galen beschrieben worden ist, und hält die Galen'sche Erklärung für die beste Definition. Dabei unterscheidet Vesal aber noch eine besondere Art des Scirrhus, nämlich den „Scirrhus per transmutationem“, der aus supprimierten Hämorrhoiden und Menses entsteht.

Kap. VII handelt „de cancro occulto et ulcerato“. „Ulcerati autem cancri ab atro humore (Bilis atra) fiunt, qui jam levem quandam acrimoniam contraxerit nondum tamen tantum ut jam maleficus sit. Nam ex hoc nascuntur carbunculi.“

Vesal ist der erste Autor, der nicht mehr, wie bisher, den ulcerierten und okkulten Tumor in zwei besondere Kategorien einteilt, sondern beide Formen vom einheitlichen Standpunkt aus beschreibt. Beide Arten wären identisch, und der ulcerierte nur eine Weiterentwicklung des okkulten Krebses.

„Primum de cancro ut tumor est agenuus et postea de eodem cum ulceris interventu.“

Vesal ist auch der Ansicht, daß der Krebs in Elephantiasis übergehen kann.

Er übt auch eine sehr strenge Kritik an den in der Literatur niedergelegten Krebsheilungen, deren Krebsnatur er in vielen Fällen bezweifelt.

Vesal selbst operierte die Carcinome mit dem Messer und empfahl auch Aetzungen mit Arsenik. Die Blutungen stillte er durch Unterbindung („Laqueo comprehendas“). Im übrigen übte Vesal die damals gebräuchliche, auf Galen'scher Basis beruhende Therapie.

Auch zur Zeit der Renaissance ist Italien das Land, welches durch seine Universitäten die meisten berühmten Männer an sich zog. Hier fand auch Vesal seinen Wirkungskreis, hier bildete er seine Schüler heran, die dann in andere Länder zogen und die neuen Lehren weiter verbreiteten.

Von den Zeitgenossen und Schülern Vesal's sind besonders folgende Männer hervorzuheben, deren Leistungen auf dem Gebiete der

<sup>1)</sup> Benutzt wurden von mir folgende Ausgaben: Andreae Vesalii, Invictissimi Caroli V. Imperatoris Medici Opera omnia anatomica et chirurgica Cura Hermanii Boerhaave und Bernhard Siegfried Albini Lugduni Batavor 1725. (2 starke Folio-bände, 1176 Folioseiten.)

<sup>2)</sup> Pars II, lib. V, cap. XVII.

Anatomie ganz hervorragende waren: — wie weit auch auf dem Gebiete der Krebslehre, wollen wir in folgendem untersuchen:

Einer der gelehrtesten Männer dieser Zeit, der viel zur Kenntnis der griechischen Schriftsteller beitrug, war

### Vidus Vidius,

(Guido Guido 1569 in Pisa gestorben, Leibarzt des Königs Franz I. von Frankreich).

Dieser Autor behandelte in seinen Schriften<sup>1)</sup> den Krebs fast vollständig im Sinne Galen's.

An einer Stelle<sup>2)</sup> beschreibt er den Cancer folgendermaßen:

„Morbus ad quem cancer refectur cum sit tumor contra naturam consistit in magnitudine aucta. Fit autem cancer non in toto corpore sicut elephantia, non in cute duntaxat sicut lepra, sed in partibus, quae cute teguntur sive externis sive internis.“

Also die Cutis ist der Sitz des Carcinoms!

An einer anderen Stelle<sup>3)</sup> macht er folgenden Unterschied zwischen der Elephantia und dem Carcinom:

„Cancro jam exposito, qui partem corporis occupat respondet elephas, in toto tanta autem est inter utrumque similitudo, ut hic dicatur cancer, totius ille vero elephas partem.“

Der Scirrhus<sup>4)</sup> entsteht nach Vidius aus Mischungen von Humor melancholicus und pituitus; diese Geschwulst kommt nur in festen Teilen, nicht in den Lungen und im Gehirn vor. Die Tumores minuti (Tubercula, Verrucae etc.) bilden sich aus dem Humor aquosus.

Ausführlich behandelt er das Mammacarcinom in einem anderen Werke.<sup>5)</sup> bietet aber nichts Bemerkenswertes.

Ein hervorragender Schüler Vesal's und bedeutender Anatom (besonders in Osteologie) war:

### Giovanni Filippo Ingrassia,

(1510 in Sizilien geboren, 1580 zu Palermo gestorben), ein außerordentlich belesener Autor, der auch zuerst den Scharlach beschrieb. (In Sizilien schon früher unter dem Namen Rossalia bekannt.)

Obwohl er sich viel mit Tumoren beschäftigte, bietet er in seiner Schrift: „De tumoribus praeter naturam“<sup>6)</sup> doch hauptsächlich nur einen Kommentar zu Avicenna, und als solcher ist sein Werk auch von Wichtigkeit.

Ein Hauptgewicht legt Ingrassia auf die Frage, ob der Cancer zu den calidis oder frigidis tumoribus zu rechnen sei, und er entscheidet sich dahin,<sup>7)</sup> daß der Cancer zu den calidis und der Scirrhus zu den frigidis tumoribus gehöre.

<sup>1)</sup> Benutzt wurde von mir: Vidui Philosophi ac Medici Florentini — De curatione generatim. 2 Bde. gr. 8°. Florentiae 1587. Bd. I 503 Doppelseiten. Bd. II (Venetiis 1586) 230 Doppelseiten, apud Franciscum de Francis Senensem.

<sup>2)</sup> Bd. II. Kap. 114. S. 114 (de cancro Libri III).

<sup>3)</sup> Kap. VIII.

<sup>4)</sup> Kap. X.

<sup>5)</sup> De curatione membratim. Groß Fol. 788 S. Libri XI. Florentiae 1594.

<sup>6)</sup> Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Joannis Philippi Ingrassiae Siculi Rachalbutensis: De tumoribus praeter naturam. Napoli 1553 (377 Folioseiten). Das Werk sollte in 7 Bänden erscheinen, aber nur 1 Band ist erschienen.

<sup>7)</sup> S. 87.

Ingrassia unterscheidet 287 Arten von Tumoren (Galen nur 61), er rechnet aber dazu auch die Perniones, Lithiasis, Exantheme usw. In seinen Werken bedient er sich vieler arabischer Ausdrücke.

Die Therapie des Cancers bestand nur in der Anwendung innerer Mittel.

Einer der bedeutendsten italienischen Anatomen dieser Zeit, und einer der genialsten Schüler des Vesal war

### Gabriele Fallopio,

geboren zu Modena 1523, gestorben 1562 zu Padua.

Fallopio ist einer der wenigen Autoren aus dieser Zeit, die in bezug auf die Lehre vom Krebs nicht sklavisch interpretierend, sondern selbständig beobachtend und kritisch sichtigend vorgegangen sind, und es verlohnt sich deshalb wohl, hier aus seinen Werken<sup>1)</sup> die Ansichten und Erfahrungen dieses Autors über den Krebs etwas genauer zu erörtern.

Einen großen Abschnitt in seinen Werken<sup>2)</sup> bilden die 38 Kapitel: „De tumoribus praeter naturam“, zu denen er den Abszeß, den Karbunkel, Gangrän, Bubo, Erysipelas, Oedem, Scirrhus, Aneurysma, Struma, Hernia und Hydrocephalus rechnet.

Den Scirrhus<sup>3)</sup> definiert er im Galen'schen Sinn als „Tumor praeter naturam durissimus sine dolore“, die arabische Bezeichnung des Scirrhus mit „Sephirus“ erklärt Fallopio als verdorben aus dem Griechischen *σκήρως*. Auch er unterscheidet einen Scirrhus legitimus (in quo non est sensus) und illegitimus (in quo est sensus), letzteren erklärt er für „incurabilis“.

Bemerkenswert ist jedoch, daß Fallopio, ebenso wie Vesal, den Scirrhus für einen Cancer occultus hält (facti ex scirrho, qui fortasse praecessit!).

Den richtigen Cancer<sup>4)</sup> teilt er ein in den ulceratus und non ulceratus.

In dem Kapitel über den Cancer ulceratus macht er die richtige kritische Bemerkung, daß die Bezeichnung Cancer bei den Griechen nicht identisch wäre mit der Bedeutung, die Celsus<sup>5)</sup> der Bezeichnung Cancer beilegte. Auch die Gangrän wurde von Celsus häufig als Cancer bezeichnet.

Celsus nannte den echten Krebs nur Carcinoma oder *κακοήθης* und unterschied 3 Arten: 1. cacoethes = den späteren Sephiros der Araber, 2. carcinoma = cancer sine ulcere der späteren Autoren, 3. Thymium = cancer ulceratus.

Bei der Diagnose des Krebses beschreibt Fallopio manche bemerkenswerte Tatsache.

Die bisher von allen Autoren als charakteristisch angesehenen Venen- und Arterienetze beim Krebs — die sog. „Krebsfüße“ — hält Fallopio nicht für ein spezifisches Krebszeichen. Als objektives Merkmal führt er an: „Labia ulceris sunt inversa et cavernosa“, was er für ein sehr wertvolles, diagnostisches Zeichen hält; ferner den Dolor und den Odor.

<sup>1)</sup> Mir lag folgende Ausgabe vor: Gabrielis Fallopii Mutinensis . . . operum genuinorum etc. 3 Bde. Fol. Venetiis 1606. Apud Anton u. Jacob de Francissis.)

<sup>2)</sup> Bd. III. 228 Doppelfoliosseiten.

<sup>3)</sup> Bd. III. Kap. XIV.

<sup>4)</sup> Bd. II. Tract. I. cap. XXIII de ulceribus.

<sup>5)</sup> Ctr. S. 7.

Indirekt ist der Krebs diagnostizierbar aus der Wirkungslosigkeit der Therapie.

„Nam si casu medicus applicuerit medicamentum aliquod, quod parum possit mordicare, quale est unguentum Isidis et anota sit inflammatio et factus sit maximus dolor . . . ulcus magis serpat. habeatis pro certo signo, quod ulcus est cancerosum.“

Die Entstehung des Cancer ulceratus führt er auf folgende Ursachen zurück:

„Alii per se oriuntur, alii subsequuntur ad vulnera vel ad ulcera male curata.“

Im übrigen vertritt er in bezug auf die Theorie vollständig die Galen'schen Anschauungen.

In Hinsicht auf die Prognosis äußert er sich folgendermaßen:

„Nemo est, qui viderit unquam sanatum esse cancrum in utero, vel in palato, vel in intestinis.“ Also alle Krebse „in partibus abditis“ sind inkurabel.

Die Therapie hat folgende Aufgaben:

1. Remotio causae, 2. prophylaktische Verhütung der „generatio humoris“.

Als spezifische innere Mittel wandte er Sonchus (Gänsedistel) und die Radix China an.

Die Operation scheute Fallopio sehr: „Nam semper fugio, quantum possem sectionem omnem in corpore humano.“ Auch sah er oft vielfache Rezidive nach angeblich durch Operation erzielter vollständiger Heilung. In einem Falle beobachtete er sogar 3mal ein Rezidiv!

Großes Gewicht legt aber Fallopio auf die Behandlung des Krebses mit Causticis, und hierbei hat er so bemerkenswerte Erfahrungen und so wichtige Tatsachen mitgeteilt, daß wir uns etwas eingehender mit diesem Kapitel beschäftigen müssen.

Fallopio hat einen ganzen Abschnitt<sup>1)</sup> den Kauterien gewidmet und speziell für die Krebsbehandlung eine Reihe Kauterien angegeben, die später und auch vielfach noch heute gebraucht werden.

Unter den Caust. potent. führt er eines an, das besteht aus: Farina trit. 3 iij, Sublimati validissimi 3 j, Minij 3 und Vitriol. Ferner ein Aetzmittel aus Calcis non extinctae xvj unc., Ciner. cali, quo utuntur vitrarii, Chalcanthi ungarici iij unc., Aluminis und Sal. ammoniac. āā unc. j.

Am wichtigsten ist aber bei der Krebsbehandlung eine Arsenikpaste (ein Mittel, das später vielfach als Geheimmittel bei der Krebsbehandlung empfohlen wurde), die folgendermaßen zusammengesetzt war:

Arsenici crystallini itemque citrini āā 3, Risagalli 3 iij, Aeruginis aeris 3 ij, Opii 3 ij, Axiung. porci.

Dabei beschreibt er aber auch die Technik<sup>2)</sup> der Anwendung dieser Caustica in vorzüglicher Weise: „Si cancer sit avulsus (z. B. bei Mammacarcinom) non imponimus causticum toti cancro, sed filo arripimus cancrum et vincimus et circum circa inter cancrum et sanam partem imponimus causticum.“ . . . Dann schneidet er von Tag zu Tag die abgestorbenen Teile aus.

<sup>1)</sup> Bd. II (469 Folioseiten), Tract. IV.

<sup>2)</sup> Diese Technik ist in unserer Zeit wieder als ganz neue Erfindung von vielen Autoren z. B. von Bougard u. A. beschrieben worden, da diese Autoren infolge mangelhafter historischer Kenntnisse von der Technik eines Fallopio keine Ahnung hatten.

Hierbei machte aber schon Fallopio die wichtige Entdeckung, daß der Arsenik nur die kranken Gewebe angreift und eine Eschara bildet.

Die Arseniktherapie war bei Fallopio die Hauptsache; daneben gebrauchte er aber auch andere Salben, z. B. den Succus solani, Bleiweiß, Ruß und eine Abkochung von Hyoscyamus.

Bei dem Cancer non ulceratus<sup>1)</sup> unterscheidet Fallopio eine benigne und maligne Form. Die Signa der benignen Form sind folgende:

Härte, keine allzugroße Calidas (da er aus einer materia frigida besteht), kein Schmerz, aber ein großes Venennetz. Als klinisches Zeichen, auf welches Fallopio großen Wert legt, gibt er an, daß die Kompression des Tumors, solange sie anhält, schmerzlos sei, erst nachher fange der Tumor an zu schmerzen und zu stechen.

Die Zeichen der malignen Form sind folgende:

„Color lividus, aspectu apparet mollis, sed si apponas manum persenties duritiem veluti lapideam et tumor est aliquando ingens.

Si contangas apparet protius inaequalis et longe magis quam benignior cancer Venae turgentes.“

Dann sagt er ferner von der bösartigen Form: „Tumor haeret praeter modum musculosis partibus ita, ut vel nihil vel parum possit de loco ad locum moveri“ — der gutartigere — non ita haeret — ... Color intensissimus — dolor magnus, — ausstrahlende Schmerzen nach dem Arm bei Mammacarcinom.

Diese klinische Beschreibung des Cancer ist geradezu klassisch, und dürfte auch heute noch ihre Geltung haben.

Die Therapie des oberflächlichen, nicht ulcerierten Cancer ist günstig, der in der Tiefe gelegene ist nur durch Operation zu beseitigen, bietet aber auch eine schlechte Prognose. Als Hauptprinzip bei der Behandlung des Krebses stellt Fallopio folgenden Satz auf: „Quiescente cancro, medico quiescendum.“

Die Behandlung des nicht ulcerierten Krebses mittelst Caustica ist dieselbe, wie bei dem ulcerierten.

Unter den Zeitgenossen des Fallopio ist noch erwähnenswert:

Girolano Capivaccio, der um die Mitte des 16. Jahrhunderts gleichfalls in Padua lehrte.

An einer Stelle in seinen Werken<sup>2)</sup> bespricht er die durch Tumoren verursachten Strikturen des Oesophagus, deren Behandlung mit Sonden er empfiehlt.<sup>3)</sup>

„Si deglutitio auferatur et malum medicamentis non cedat oportet candelam ceream in gulam immittere hujus beneficio plerique sanitati sunt restituti.“

Einer der bedeutendsten Anatomen und ein hervorragender Lehrer an der Universität zu Padua aus dieser Zeit war

### **Hieronymus Fabricius ab Aquapendente**

(geboren 1537, gestorben 1619).

Fabricius hat sich mit der Krebsfrage sehr eingehend beschäftigt und, obwohl noch vollständig in Galen'schen Anschauungen befangen,

<sup>1)</sup> Bd. III, Kap. 19.

<sup>2)</sup> Opera omnia Venetiis 1606. 910 Folioseiten, lib. III (nach E. Gurlt zitiert, mir war die Schrift nicht zugänglich).

<sup>3)</sup> Vor ihm schon von den Arabern geübt. (Cfr. S. 21.



hat er doch in bezug auf die Diagnose und die Therapie des Krebses, besonders in operativer Beziehung, manches Bemerkenswerte beschrieben.

So verwirft er z. B. die bisher gebräuchliche Definition der Tumores praeter naturam, er definiert dieselben folgendermaßen:<sup>1)</sup>

„Tumor praeter naturam est morbus ut plurimum compositus ab eo denominandus a quo actio laeditur.“

Er scheidet viele, bisher zu diesen Tumoren gezählte Krankheiten aus, z. B. das Erysipel, welches er als Tumor in intemperie bezeichnet; ferner die Hypertrophieen, z. B. vergrößerte Drüsen und die Adipositas; denn „in his tumoribus actio laeditur a sola aucta magnitudine non autem ab alio morbo“.

Ueber den Cancer<sup>2)</sup> spricht er sich vollständig im Galen'schen Sinne aus, er kennt aber auch das Vorkommen des Krebses in Milz und Leber. Hauptsächlich habe der Krebs aber seinen Sitz „circa musculorum capita. quia hujusmodi partes aliis sunt densiores ob id magis indurantur et propter hanc rationem Galenus dicit = pulmonem, jecur et partes molles vix posse scirrhum contrahere“.

Die Prognosis stellt er sehr ungünstig. Zur Verhütung der Regeneration der Bilis atra hielt er kalte und feuchte Luft für nützlich, deshalb sagt er: „in Germania raro, in Asia frequenter Cancri oriuntur (!)“.

Fabricius behandelte den Krebs mit vielen innerlichen Mitteln, und will auch 2 Frauen durch dieselben von ihrem Mammakrebs geheilt haben, „sed una hirundo non facit ver“ sagt er selbst über diese Therapie. Bei Carcinom des Oesophagus führt er ein Röhrchen durch die Nase in den Oesophagus ein und ernährt auf diese Weise den Kranken.

Im großen und ganzen ist Fabricius dem Krebs gegenüber operationsscheu „nam amputatus cancer redit vel in eodem loco vel in hepate liene utero etc. (Metastasenbildung also war ihm bereits bekannt). quare medici etiam peritissimi hujusmodi cancos occultos non attingunt, sed quantum fieri potest exulcerationem cavent. . . .“

Wenn man sich aber auf Bitten des Kranken zur Operation entschließt, dann soll man radikal operieren, „ut nulla relinquatur e venis illis nigricantibus“ (die das melancholische Blut enthielten und Ursache des Krebses wären).

Ganz besonders aber verwirft er die Teiloperation, „quia parti non reddit sanitatem sed una cum vitio tollit partem vitiatam“.

Fabricius gibt verschiedene rationelle Operationsmethoden für Lippen- und Mammakrebs an.

Bogenförmiger Schnitt, Herausziehen der Geschwulst und Stillung der Blutung durch Unterbindung: „Si laqueis tentes arterias ligare sympathiae oboriuntur (id est affectiones per consensum!)“.

Die Instrumente begoß er vor der Operation mit Scheidewasser. (Antisepsis!) nach der Operation wandte er einen Eiweißverband an.

Fabricius war ein kühner Operateur. Er führte z. B. auch eine Totalexstirpation des Uterus aus und stillte die Blutung durch Unterbindung.

<sup>1)</sup> Mir lag folgende Ausgabe vor: Hieronymi Fabricii ab Aquapendente, medici et chirurg. clarissimi Opera. Edidit Joannis Hartmann Beyer. Francofurti ad Moenum. 1592. 5 Bücher (Pentateuch). 554 S. Buch I, Kap. I.

<sup>2)</sup> Buch I, Kap. 22.



Einer der hervorragendsten Männer und Lehrer an der Schule von Neapel aus dem Anfang des 17. Jahrhunderts war

### Marcus Aurelius Severinus,

geboren 1580. Hervorgegangen aus der Schule von Salerno, lehrte er lange Zeit in Neapel und starb 1656 an der Pest. Er war ein energischer Operateur und hat sich um die Geschwulstlehre vielfache Verdienste erworben.

Seine Einteilung der Geschwülste<sup>1)</sup> nach der Größe<sup>2)</sup>

1. in Karbunkel, Carcinom, Struma, Furunkel, Phyma;
2. Tuberkel (Acrochordon, Thymium, Clavus);
3. Pustulae;
4. Asperitates cutis (Scabies, Impetigo)

ist zwar sehr unwissenschaftlich, nichtsdestoweniger hat er doch einige bisher nicht beschriebene Geschwulstformen näher untersucht, sie klinisch abgesondert und in seinen Werken außerordentlich naturgetreu abgebildet und beschrieben.

Wir finden in seinen Schriften ganz ausgezeichnete Abbildungen von Steatomen, Atheromen, Elephantiasis der Hand u. a.

Im Abschnitt IV, Kap. III beschreibt er nun eine Geschwulst, der er den Namen Myxosarkom gab. Zu den Oedemen kann man nach Severinus diese Geschwulst nicht rechnen, weil „partim interne carnei partim mucidi sunt, id est ex mucosa pituita concreti“, daher von Severinus mucocarnosos genannt. Einen derartigen, 3 Pfund schweren Tumor (den er auch abbildete), hat er am Hoden entfernt, einen eben solchen Tumor an den Labien einer Frau.

Dann unterschied er noch von den Oedemen ein Oedemosarca, welches mit dem Cancer elephantiasis Aehnlichkeit hätte (Abbildung eines solchen kolossalen Tumors an einer Tibia!).

Dann aber, was wohl das Wichtigste an seiner Geschwulstlehre ist, sonderte er bei den Mammatumoren eine ganze Reihe, die bisher als krebsartig galten, aus, indem er ihre gutartige Natur erkannte.<sup>3)</sup>

Er teilte die Tumoren der Mamma in folgende 4 Gruppen ein, in Tumores: 1. Glandularum, 2. Strumarum, 3. in Scirrhi, 4. in Canceri.

Ueber die Differentialdiagnose dieser Tumoren äußert sich Severinus folgendermaßen:

„Porro cum non haereat quanquam subjectae carni concolor sit venisque turgentibus septus non varifescat. Cancrum nisi quis ineruditus non dixerit.“

Ferper:

„Strumae Glandulaeque neque totum mammae corpus occupant neque immobiles sunt sed praeiensae digitis distrahi possunt.“

Die Struma mammae wurde bisher im Galen'schen Sinne stets als Scirrhus angesehen. Diese gutartigen Tumoren exstirpierte Severinus sofort.

Der Cancer entsteht nach Severinus „ex adustis perpetuo succis“.

Severinus exstirpierte auch das Mammacarcinom und entfernte dabei die Achseldrüsen.

<sup>1)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Marci Aurelii Severini Tharsiensis Philosophi: De recondita abscessuum natura. Libri VIII. Editio ultima. Lugdini Batavor. 1724. „XV S. 4“.

<sup>2)</sup> In dem Abschnitt: de Roscois saltantibus cap. 8.

<sup>3)</sup> § 10, S. 221, l. c.

Als letzten Autor aus dieser Zeitperiode, der in Italien lebte und wirkte, müssen wir hier noch

### Marcello Donato

erwähnen, der am Anfang des 17. Jahrhunderts in Mantua starb und deshalb für uns von Bedeutung ist, weil er als Erster pathologisch-anatomisch ein Rektumcarcinom beschrieb.

Bei einem alten Mann, der weder durch Abführmittel noch Klystiere Stuhl hatte, bei dem der Darm auch nicht durch eine „cerea candela“ durchgängig war, zeigte er bei der Sektion,<sup>1)</sup> daß das „Intestinum rectum in parte superiori ita per digiti transversi longitudinem coivisse ac coaluisse, ut vix tenuioris funiculi crassitudinem aequaret utrinque in confinio intestini partibus in tumorem quandam veluti glandulosum elevatis.“

Nächst Italien war es hauptsächlich

### Frankreich,)

in welchem Kunst und Wissenschaft zur Zeit der Renaissance einen großen Aufschwung nahmen, begünstigt durch kunstliebende Könige, wie Franz I. (1515—47) und Heinrich IV. (1589—1610).

Durch die Gründung des Collège de France (1530) erhielt die Wissenschaft eine Heimstätte, andererseits erforderten die vielen Bürger- und Religionskriege eine große Zahl von Chirurgen.

Aus den Reihen der Barbierchirurgen ging auch eine Anzahl bedeutender Männer hervor, die in der Chirurgie vieles leisteten und sich bemühten, letztere aus dem rohen Handwerk zu einer Kunst umzugestalten.

Ich nenne nur Männer, wie Franco und Paré.

Wie weit auch die Lehre vom Krebse durch diese Umgestaltung der Chirurgie gefördert wurde, wollen wir in folgendem untersuchen.

Einer der gelehrtesten Männer in Frankreich, aber mehr Theoretiker als Praktiker, vielleicht einer der belesensten Autoren des ganzen Mittelalters war

### Jean Fernel,

geboren 1497 in Clermont, gestorben 1558 als Leibarzt Heinrichs II. in Fontainebleau.

Ueber den Krebs spricht er sich fast vollständig im Galen'schen Sinne aus:

„Alii ex sanguine, alii ex bile flava, alii ex atra, alii ex pituita, alii ex sero, alii ex flatu, alii ex horum permistione.“<sup>2)</sup>

Auch die klinische Diagnose lautet genau so, wie bei Galen, nur über das Vorkommen des Krebses spricht er sich, abweichend von Galen, folgendermaßen aus:

<sup>1)</sup> M. Donati . . . de historia medica mirabili libri sex von Gregor Horst besorgt: Francofurti ad Moen 1613. 715 S. Buch 4, Kap. X. (Nach E. Gurlt. Mir war die Schrift nicht zugänglich.)

<sup>2)</sup> Mir lag folgende Ausgabe vor: Jo. Fernelii Ambiani universa Medicina (23 Bücher), besorgt von Guil. Plautij Cenomani (mit Porträt). Lutetiae Parisiorum 1567. Pars I. 557 Folioseiten, Physiologiae. Lib. VII. Pars II. 136 Folioseiten (de abditis rerum). Gurlt benutzte eine Ausgabe von 1610 (Hannovriae).

„In qualibet corporis parte nasci solet in ore in oculis in vulva in cole in ano at maxime in feminarum mammis.“

Das Sarkom definiert er in folgender Weise:

„Sarcoma carnis est incrementum tuberculi tumorisve specie. — Sic in male curatis ulceribus saepe excrescit caro, sic polypus naribus contusis, sic epulis in ginguis ad dentium radices, sic ficus (σύνχωσις) in ano.“

Therapeutisch wandte Fernel zur Zerstörung des Cancers eine Mischung von weißem und sublimiertem Arsenik an.

Wichtiger für die Geschwulstlehre und besonders für die Krebslehre sind die Schriften<sup>1)</sup> des Professors an der Pariser Universität

### Jean Tagault,

gestorben 1545, der sich sehr eingehend mit der Krebsfrage beschäftigte. Allerdings basiert seine Schrift hauptsächlich auf den Arbeiten Guy de Chauliac's.

Trotzdem ist sie eine Fundgrube als Kommentar für die alten Schriftsteller und wird auch von den späteren Autoren vielfach als Quellenwerk benutzt.

Das 1. Buch handelt: „de tumoribus praeter naturam in universum“.

Tagault gibt zunächst eine Erklärung, was man bisher unter diesen Tumoren verstand. Von den Griechen bis ins Mittelalter hinein verstand man darunter das „apostema“.

Avicenna bezeichnete diese Art Tumoren mit „exitura“, „Tumor praeter naturam incrementum est naturalem statum in corpore excedens et laesionem actionis inducens“, oder nach Ali Abas:

„Apostema est tumor praeter naturam in quo aliquo materia replens est et distendens est aggregata.“

Guy de Chauliac unterschied 3 Arten von Geschwülsten = apostemata, pustulae und exiturae.

Tagault macht folgende Einteilung:

- I. Tumores, qui ex influxu humorum fiunt (Phlegmone, Erysipelas, Oedem, Scirrhus).
- II. Tumores ad phlegmonem pertinentes (Phyma, Furunkel, Gangrän).
- III. Erysipelatöse Tumoren (Anthrax, Herpes).
- IV. Tumores oedematosi.

„Caeteri tumores, qui ad atram bilem spectant et sub vocato scirrho continentur, sunt cancri, qui a Graecis carcinomata dicuntur.“

Den Scirrhus teilt er, wie damals üblich, in einen legitimus und illegitimus ein; legitimus = sephiros der Araber, σκιδρόος der Griechen, er unterscheidet außerdem aber noch den Scirrhus phlegmonodes und den Scirrhus exactus = σκληρός ἀκριβής.

Tagault ist aber der Ansicht, daß der Scirrhus auch in Cancer übergehen kann.

Bei dem Cancer<sup>2)</sup> unterscheidet er den Cancer occultus (aus der mitis atra bilis) und den apertus (aus der acris atra bilis) hervorgehend.

Im übrigen finden wir in seiner Schrift genauere Erklärungen darüber,

<sup>1)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Joan Tagautii Ambiani Vimaci Parisiensis medici: De chirurgica Institutione Libri quinque. His accessit sextus liber de Materia chirurgica authore Jacobo Hollerio Stampano medico Parisiensi. Lugduni 1567.

<sup>2)</sup> Lib. I. cap. 15.

was man unter Thymus <sup>1)</sup> (Thyma) verstand (aus „Caro supercrescens“ entstehend): „Verruculae infra tenues supra latiores capituli id est cacuminis floris thymi fructicis succulosi figuram verius quam colorem repraesentantes“.

Als Enchymomata und Melasmata erklärt er: „Senibus ex venarum contusione accidentia sanguine ex venis effuso ob extremas earum adapertiones et interdum ob tunicarum contusiones“.

Für Warzen hatten die Griechen mehrere Bezeichnungen:

*μυρμηκία* == formicae (breite Basis),

*ἀκροχορδόνες* = gestielte Warzen.

*ἱλῶι* = clavi = almismar bei Avicenna.

Die Therapie des Tagault war die übliche des Galen. Geheilt können nur diejenigen Cancer werden. „qui in summa corporis parte haerent“.

Tagault benutzte auch Aetzmittel und vorzüglich den Kalk.

Bei inoperablen Tumoren wandte er Diät, Narcotica und besonders den Succus solani an; auch Kompression durch Bleiplatten übte er aus: „Laminae quoque plumbeae maximo et pene incredibili usu cancris ipsis exulceratis superinducuntur“.

In höchst naiver Weise erklärt er an einer Stelle seiner Schrift, <sup>2)</sup> weshalb der Cancer ulceratus von einigen Autoren Lupus genannt wird: „quoniam carnes unius gallinae si apponantur quotidie fere absumit et devorat (sic!)“.

Erwähnenswert aus dieser Zeitepoche der französischen Schule sind noch:

Pierre Franco (um 1500 geboren, ein berühmter Stein- und Bruchschneider, der auch als Erster eine eingeklemmte Hernie mit Erfolg operierte), wegen der Erfindung eines dreiarmigen Uterus-speculums, <sup>3)</sup> und

Antoine Saporta.

Der letztere war um 1540 Professor in Montpellier und starb 1573. Nur eine einzige Schrift existiert von ihm und zwar die „de tumoribus praeter naturam“. <sup>4)</sup>

Thymus und Condylom <sup>5)</sup> haben nach Saporta dieselbe Ursache, nämlich „sanguis crassus“.

In lib. IV bespricht er die „Tumores a melancholico humore excitatis“, unterscheidet, wie üblich, einen Scirrhus legitimus und illegitimus „a phlegmone vel male digesto erysipelate per „μετάστασιν“ nascitur“. In demselben Buch, Kap. 6, spricht er über den Cancer, wie Galen, der Name richtet sich jedoch nach dem Sitz.

So heißt er in der Nase Polyp, im Gesicht Noli me tangere, im mittleren Körperteil Cingulum; wenn der Krebs am ganzen Körper sitzt, Elephas.

<sup>1)</sup> Cfr. Anm. zu S. 8.

<sup>2)</sup> Lib. III, S. 362.

<sup>3)</sup> Cfr. Albert in Rohlf's Archiv, 1881, S. 74, zitiert nach E. Gurlt.

<sup>4)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Antonii Saportae Consil. Medici etc. „De tumoribus praeter naturam. Libri quinque. Herausgegeben von Henricus Gras nicht Groa, wie irrtümlich im Biogr. Lexikon von Gurlt und Hirsch angegeben ist. Accessit Joannis Saportae (dessen Sohn, der auch Professor in Montpellier war, 1577—1605) de Lue venerea. Lugduni 1624 (710 S. oct.).

<sup>5)</sup> Lib. I, cap. 50.

In der Therapie benutzte Saporta vielfach *Terebinthinae abietis*,<sup>1)</sup> Kalk und Salben.

Auch berichtet er über die erfolgreiche Exstirpation eines Peniscarcinoms.<sup>2)</sup>

Der hervorragendste Arzt aus dieser Epoche, der Reformator der Chirurgie, war unzweifelhaft

### Ambroise Paré,

der Schöpfer der neueren Chirurgie. 1510—1590; obwohl aus dem Barbierstand hervorgegangen und der lateinischen Sprache nicht mächtig, hat er doch Unsterbliches für die Chirurgie geleistet.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Leistungen eines Paré auf dem Gebiete der Chirurgie zu besprechen: wir halten uns an unser Thema und untersuchen, ob auch in bezug auf die Krebslehre von Paré irgend welche bedeutende Fortschritte in Theorie und Therapie gemacht worden sind.

Paré war übrigens der erste Autor, der in französischer Sprache schrieb.

Wie aus seinen Schriften<sup>3)</sup> ersichtlich, ist auch Paré in bezug auf die Lehre vom Krebs vollständig in Galen'schen Banden. Zwei Bücher behandeln die Geschwülste.

Die Abhandlung<sup>4)</sup> „Des tumeurs contre nature“ im Jahre 1575 verfaßt, scheint fast ganz aus Tagault und Chauliac kompiliert zu sein. Paré bietet also in dieser Beziehung nichts Besonderes. Bemerkenswert ist nur, was er über<sup>5)</sup> das „Sarcom ou Fungus“ sagt:

„Sarcoma, autrement dit Fungus est une excroissance de chair, qui vient de l'aliment propre de la partie, où elle naist.“

Er verstand aber unter Sarkom nicht das, was heute darunter verstanden wird, sondern verschiedene Krankheiten, z. B. alle stinkenden Absonderungen.

Die Volksbezeichnung für das Paré'sche Sarkom war seinerzeit „Fil saint Fiacre“; es besitzt die Natur der bösartigen Warzen „et vient souvent aux fractures du crâne autour du siège au col de la matrice et autres parties“.

Der Scirrhus<sup>6)</sup> gehört zu den Tumoren, „qui sont faites de melancholie“.

„Le scirrhe illegitime, qui n'a n'y douleur, ny sentiment et le chancreux reçoivent aucune curation et celui, qui est vrai et legitime, se guerit très difficilement.“

Wenn der Scirrhus in Eiterung übergeht, dann wird er zum chancre (Krebs).

Den echten Krebs „Du chancre la fait“ behandelt Paré im Kap. 24.

Definition wie bei Galen; außer der bisherigen Unterscheidung von ulceriertem und nicht ulceriertem okkulten chancre unterscheidet Paré noch den „chancre“ der inneren Organe intestins, mezentère,

<sup>1)</sup> In späteren Jahrhunderten vielfach als Specieum empfohlen.

<sup>2)</sup> Lib. IV, cap. 2.

<sup>3)</sup> Ich benutzte die Ausgabe von J. F. Malgaigne *Oeuvres complètes*, Paris 1840-41. <sup>4)</sup> Band mit Portrait und 277 Abbildungen. <sup>5)</sup> vgl. auch Le Paulmier: *A. Paré d'après les nouveaux documents découverts aux archives nationales etc.* Paris 1885.

<sup>6)</sup> Bd. 1, Buch 5.

<sup>7)</sup> *Ibidem* cap. 21.

<sup>8)</sup> *Ibidem* cap. 22.

matrice und anderer Körpergegenden), ferner einen jungen und inveterierten Krebs.

Sehr gut beschreibt Paré den ausgebildeten Cancer in seinem Uebergang vom okkulten zum aperten, die Schmerzhaftigkeit und Unebenheit, die Neigung zu Blutungen, die Absonderung einer wässrigen Materie, die Infiltration der Umgebung und die Füllung der umgebenden, geschwollenen Adern mit *Materia peccans*.

Ueber die Prognose spricht er sich folgendermaßen aus:

„Tout chancre est quasi incurable ou très difficile à guerir, veu que de tout son genre est une très mauvaise maladie, qui est ladresie (Aussatz?) particulière.“

Paré bemerkt noch, daß mehr Frauen wie Männer vom Krebs befallen werden und kennt auch Metastasen, z. B. Schwellung der Achseldrüsen bei Mammacarcinom.

Seine Therapie beschränkt sich beim ulcerierten Cancer auf milde Mittel, z. B. auf Waschungen mit süßer Milch, Essig und Anwendung von Salben (*Remollientia*), aus Rad. Alth., ol. Camomill., Oesip. humid., Empl. diachyl., Cera alb., ferner auf den Gebrauch des unvermeidlichen Theriaks und auf die Galen'sche Diät.

Nur die kleinen, nicht ulcerierten Krebse operierte er und zwar im Gesunden und kauterisierte sie dann, oder er kauterisierte nur mit Vitriolöl, nachdem er den Tumor abgebunden hatte.

Die Arsenikbehandlung bekämpfte er, da mit derselben in seiner Zeit viel Mißbrauch getrieben wurde.

Für die Operation des Lippenkrebses gab er eine Methode an, die noch heute in Anwendung ist.

Bei Uteruskrebs, den er für inkurabel hält, führt er ein Speculum, das er selbst konstruierte (Abbildung im Text), ein, um den Sekreten Abfluß zu verschaffen, und macht dann Irrigationen.

Anch versuchte er bei Mammacarcinom die Kompression durch Bleiplatten, doch wie er selbst angibt, ohne Erfolg.

\* Einer der hervorragenden Schüler Paré's war

### Jacques Guillemeau,

der Reformator der Geburtshilfe, Chirurg am Hôtel Dieu in Paris, geboren 1550, gestorben 1609, der in seinem Werke „Ueber Chirurgie“<sup>1)</sup> einen großen Abschnitt<sup>2)</sup> den Tumoren widmete und die *Tumeurs contre nature* in 24 großen Tabellen abhandelte.

Er faßt unter diesen Tumoren alle möglichen Schwellungen zusammen, die für uns weiter kein Interesse haben. Erwähnenswert wäre nur seine Mitteilung, daß er einen Brustkrebs mittels Arsenikpaste geheilt hätte und die Beschreibung eines angeblich *cancroïsen* Augentumors,<sup>3)</sup> „petits ulcères, qui surviennent au noir de l'oeil“; aber höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um andere Ulcera.

Erwähnen müssen wir noch aus dieser Zeitepoche der französischen Schule 2 Autoren:

Barthélemy Cabrol und Nicolas Abraham de la Framboisière.

<sup>1)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Les Oeuvres de Chirurgie de Jacques Guillemeau mit Porträt und Figuren. Paris 1602. 368 Fol.-Seiten.

<sup>2)</sup> Buch 9, S. 157

<sup>3)</sup> Livre XI.

Ersterer war um 1570 Professor in Montpellier und berichtet<sup>1)</sup> von der vollständigen Heilung eines operierten Mammacarcinoms bei einer 35jährigen Frau, wobei auch der Pectoralis major exzidiert und die Wunde mit Vitriol bestreut wurde. Erst 12 Jahre später starb die Frau infolge von Krebs an der Unterlippe und „circa lumbos“ zur Zeit der Cessatio mensium. Eine zweite Operation wurde verweigert.

Der zweite Autor (1610—43), Leibarzt Ludwigs XIII., ist für uns von Wichtigkeit, weil er über die Ausgänge des Krebses genauere Beobachtungen anstellte.<sup>2)</sup>

Der Krebs kann übergehen in Resolution. Suppuration, „Dureté gangrène et spacele“; bei der bösartigsten Form in „delitescence“, d. h. Uebergreifen auf die inneren Organe.

Schließlich muß ich noch an dieser Stelle Claude Chapuys (gestorben 1620) nennen, der eine Monographie über den Krebs veröffentlichte.

„Traité des cancers tant occultes qu'ulcerez“. Lyon 1607 (125 S.), (nach E. Gurlt), in der er hauptsächlich die Behandlung des Krebses mit inneren Mitteln bespricht.

Wie es mit der Medizin in

## Deutschland

zur Zeit der Renaissance aussah, schildert Johannes Freitag<sup>3)</sup> sehr anschaulich; Charlatane, Beutelschneider, Gaukler, Landstreicher, Marktschreier verarzten damals in Deutschland die Menschheit, und zwar war diese Medicasterei öffentlich erlaubt, während in anderen Ländern die Kurpfuscherei gesetzlich verboten war und nur heimlich betrieben wurde. Scharfrichter verkauften Menschenfett; Rattenfänger, Zigeuner, Segensprecher (Gesundbeter unserer Zeit!) behandelten jeder in seiner Art alle Krankheiten, die Chirurgen waren oft Analphabeten und mißhandelten die Kranken in rohester Weise. In klassischer Weise beschrieb auch Johannes Lange,<sup>4)</sup> der Leibarzt des Kurfürsten der Pfalz (1485—1565), ein ausgezeichneter Arzt, diese Zustände.

Auch die Universitäten standen nicht auf der Höhe, wie z. B. in Italien.

In Heidelberg (gegründet 1386) lehrte lange Zeit nur ein Professor die Gesamtmedizin,<sup>5)</sup> späterhin waren 3 Dozenten tätig, von denen der eine nur über Avicenna, der zweite über Hippokrates, der dritte über Galen lesen sollte. Später wurden die Universitäten Würzburg 1403, Rostock 1419, Basel 1460, Gießen 1607 gegründet.

<sup>1)</sup> *Μεγάλητον ἀνατομικόν*, Genevae 1604, Observat. 32 (zitiert nach E. Gurlt; die Schrift war mir nicht zugänglich).

<sup>2)</sup> *Les canons requis pour pratiquer méthodiquement la chirurgie*. Paris 1595 (von E. Gurlt benutzt). Eine lateinische Ausgabe erschien übrigens in Frankfurt a. M. im Jahre 1629 (642 S.).

<sup>3)</sup> *Noctes medicae sive de abusu medicinae tractatus quo universum medicastrosum examen empiricorum aberrima annona, uromantes, ophthalmici, myropolae etc.* Francofurti 1616 (351 S.). Cfr. auch E. Gurlt, l. c. Bd. III.

<sup>4)</sup> *Epistol. medicin.* Herausgegeben von Georg Wirth. Hannoviae 1605. — 3 Bände. Zitiert nach Gurlt.

<sup>5)</sup> Cfr. Otto Becker: Zur Geschichte der med. Fakultät in Heidelberg, 1876.

Die sog. „Dreckapotheke“ lieferte den praktischen Aerzten dieser Zeit noch die Hauptmittel zur Behandlung der Krankheiten. In einem Compendium,<sup>1)</sup> welches den Aerzten zur Richtschnur bei ihrer Therapie diente, waren Geisdreck mit Honig, Gänsedreck in Butter sehr beliebte Mittel.

Gegen den Krebs wurden vielfach zerstoßene Ochsenzungen angewendet, der Genuß von Milch, die Ausübung des Coitus waren streng verboten.

Welche Ansichten über den Krebs die wissenschaftlichen Vertreter der Medizin in Deutschland während dieser Zeit hatten, wollen wir in folgendem untersuchen.

Einer der gelehrtesten Mediziner dieser Zeitepoche war

### **Leonhard Fuchs,**

1501 geboren, Leibarzt des Markgrafen Georg von Brandenburg, später Professor in Ingolstadt. Fuchs war jedoch mehr Theoretiker als Praktiker.

Auch seine Kenntnisse vom Krebs beruhen auf dem Studium der alten Schriftsteller. Ueber den Scirrhus<sup>2)</sup> spricht er sich vollständig im Galen'schen Sinne aus.

Bei dem Cancer<sup>3)</sup> unterscheidet er, wie üblich, einen occultus und manifestus. Unter Elephas versteht er = universi corporis cancer. Apertus wird der Cancer, wenn der Humor melancholicus, der die Ursache des Cancers bildet, scharf ist.

Prognostisch spricht er sich folgendermaßen aus: „Hoc vitium per sui initia priusquam in membro figatur curari potest.“

Behandlung wie bei Galen. Der Cancer ulceratus<sup>4)</sup> soll nicht operiert, sondern mit energischen Causticis behandelt werden.

„Tanta est hujus vitii malignitas, ut mitiora plane contemnat remedia.“

Als Caustica wandte er den vielgebrauchten Succus solani (Nachtschatten) und Kalk an, auch bediente er sich der Kompressionsmethode mittels Bleiplatten.

Einer der fruchtbarsten Schriftsteller aus dieser Zeit, der auch in deutscher Sprache schrieb, war

### **Walter Ryff,**

aus Straßburg gebürtig, im Jahre 1539 Stadtarzt in Mainz, ein sehr geschickter Compiler.

Seine „groß Chirurgie oder vollkommene Wundartznei etc.“, Frankfurt a. M. 1545, hat viele gute Illustrationen und war viel im Gebrauch.

Ueber Geschwülste handelt ein besonderer Abschnitt dieses Werkes.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Mir lag z. B. folgende Schrift vor: Wundartznei und der Chirurgie Handt-wirkung. . . . Fürnemlich der vil berühmten ärzte Joannes Charetani, Lafranci, Laurentii Friesen u. A. Franckfurt a. M. 1534.

<sup>2)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Leon. Fuchsii Medici illuminati Scholae Tubingensis. . . . Operum didacticorum. Pars I u. II, 5 Abteilungen in 1 Fol.-Bd. Frankoforto 1604. Pars I 506 Fol.-Seiten, Pars II 300, Pars III 442 Fol.-Seiten. (fr. Pars I, lib. III, sect. I.

<sup>3)</sup> Pars III, lib. V, cap. 18.

<sup>4)</sup> Pars III, lib. VII, cap. 15.

<sup>5)</sup> Benutzt wurde von mir: Letzte Theyl der großen teutschen Chirurgie oder



Im Kap. 14 spricht er „von verhärteten knorren und geschwülsten, Scirrhi genannt, so von Melancholischer feuchte ihren ursprung haben“. Er unterscheidet, wie üblich, einen wahrhaftigen und unwahrhaftigen Scirrhus, ferner einen phlegmonösen und erysipilatösen und einen Scirrhus cancerosus.

Zu den ätiologischen Faktoren rechnet er, wie die Alten, die Suppressio mensium und die Hämorrhoiden und fügt als wichtige Ursache noch die Erkältung hinzu.

Die Therapie beruhte fast vollständig auf den Angaben des Galen und Avicenna. Diät (Vermeidung aller Speisen, die ein „dick Geblüt“ machen, z. B. Knoblauch, Zwiebel) und Verhütung psychischer Depressionszustände. Als Specificum wandte er den Essig an; ferner Thymian in Molken oder Honig.

Im großen und ganzen war Ryff messerscheu. In der großen Chirurgie (5. Teil) empfiehlt er die Operation bei aufgebrochenem Krebs nur dann, „wo es die gelegenheit des orts gestattet den schaden gantzlichen hinwegzuschneiden, biß auf den grundt, daß gar nichts von der wurtzel bleib“.

Außerdem wandte er aber auch beim ulcerierten Krebs Caustica und zwar besonders den sublimierten Arsenik an.

Der erste Autor, der von der bisher üblichen Art der Bearbeitung medizinischer Fragen abwich, auch sich von den Hypothesen frei hielt, und hauptsächlich die Kasuistik bearbeitete, war

### **Johannes Schenk von Grafenberg,**

Arzt in Freiburg i. B. 1531—98. Für uns ist dieser Autor deshalb von Interesse, weil er im lib. III seiner Kasuistik<sup>1)</sup> ein großes Carcinom des Mesenteriums beschrieb.

Sehr eingehend hat sich zu dieser Zeit in Deutschland mit den Tumoren, wenn auch meistens theoretisch, beschäftigt

### **Daniel Sennert,**

geboren 1572 in Breslau, 1637 als Professor in Prag an der Pest gestorben. Er war ein sehr fruchtbarer Schriftsteller.<sup>2)</sup> Im lib. V, pars I, cap. 19 spricht er über den Scirrhus im Sinne der Alten, unterscheidet ebenfalls einen legitimus = si nullus adsit sensus, und einen non legitimus = si aliquis sensus supersit. Was ein Tumor sei, definiert er folgendermaßen: „Tumor est morbus, in quo corporis nostri partes a naturali statu a magnitudine aucta recedunt.“

Dann aber kritisiert er sehr scharf die bisherige Einteilung der Tumoren und weist z. B. nach, daß unter den 287 Tumoren des Ingrassia<sup>3)</sup> viele nicht als Tumoren aufzufassen wären.

---

vollkommener Wundartznei, gründliche Cur allerhandt eußerlicher Geschwulst. . . . Gualtheri H. Ryff (Argenti medici. Frankfurt a. M. 1572, 117 Fol.-Seiten). Ryff war übrigens auch der erste Autor, der in deutscher Sprache ein Werk über „Steins, Sandts und Gries um Nieren, Lenden und Blasen unterrichtung“ 1543 veröffentlichte.

<sup>1)</sup> Observat. medicar. rariorum, Libri VII, Lugduni 1643 (842 Fol.-Seiten). Nach E. Gurlt.

<sup>2)</sup> Benutzt wurde von mir: Danielis Sennerti Vratislaviensis operum in quinque Tomos divisorum Lugduni 1656 (der Fürstin Marie Eleonore und Christian V., König von Dänemark gewidmet), 3 große Fol.-Bde. Bd. I 870, Bd. II 622, Bd. III 779 Fol.-Seiten.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 34.

Im 2. Teil des 5. Buches untersucht Sennert kritisch die Einteilung der *Ulcera* bei den Alten:

1. Die *Ulcera dysepulota* sind solche. „*quae aegre sanationem recipiunt et cicatrice clauduntur*“.

2. „*Ulcera cacoethe seu maligna seu Cheironium* = a Chirone centauro nomen accepit. appellationis tamen rationem alii aliam tradunt.“

3. Die *Telephia ulcera* sind ebenso, wie die *Cheironia* „ita dicta a Telepho, qui tali ulcere longo tempore afflicus est“.<sup>1)</sup>

Bemerkenswert ist noch, daß Sennert auch die Frage der Kontagiosität des Krebses, die bis dahin von den Autoren wenig erörtert wurde, in Betracht zieht. Einzelne Aerzte, z. B. Cardanus, den Sennert anführt (lib. I de Venenis cap. 12), leugnen die Kontagiosität, andere wieder, wie z. B. Zacutus Lisitanus<sup>2)</sup> bejahen dieselbe. Allerdings führt Sennert den von Zacutus angeführten Fall darauf zurück, daß die Tochter nicht „*contagio sed hereditaria infectione*“ den Krebs sich zugezogen hätte.

Sennert ist Kontagionist, und zwar, weil nach seiner Ansicht der Krebs „idem morbus est, wie die Elephantiasis und die Lepra“, und, da diese beiden Krankheiten ansteckend wären, so muß es auch der Krebs sein.

Diese Schlußfolgerung charakterisiert deutlich die Verworrenheit und Unkenntnis, die zu dieser Zeit über den Krebs herrschte!

Ebenso unwissenschaftlich und abergläubig war auch bei Sennert die Therapie des Krebses. Die innerliche Anwendung von Flußkrebsen und Fröschen sollte heilbringend sein (*Similia similibus Hahnemannis*).

Eine Heilung soll bei vielen Krebskranken durch Auflegen von jungem Hühnerfleisch<sup>3)</sup> bewirkt worden sein.

Die bisher genannten deutschen Autoren waren hauptsächlich Theoretiker, und ihre Erfahrung auf dem Gebiete der Krebslehre war sehr mangelhaft.

Hingegen war wohl einer der bedeutendsten deutschen Chirurgen aus dieser Zeit, der weniger theoretisch und mehr praktisch tätig war,

### Fabricius Hildanus,

ein Mann, der ein äußerst geschickter, energischer Operateur war, und auch in bezug auf die Krebstherapie in operativer Beziehung Bedeutendes leistete.

Obwohl von vielen Autoren, wie z. B. von Alberts, Lebert u. a. die wunderbaren Heilungen, die Hildanus auf operativem Wege erreichte, häufig auf Irrtümern in der Diagnose beruhend, angesehen werden, wird doch jeder, der seine Schriften<sup>4)</sup> im Original studiert und die sehr guten Illustrationen in seinen Werken aufmerksam betrachtet, zu der Ueberzeugung gelangen, daß Fabricius in der Regel den Krebs gut diagnostizieren konnte.

Fabricius, geboren 1560, gestorben 1634, wirkte in Köln, Lausanne und Bern, war, wenn man seine Zeit in Betracht zieht, ein

<sup>1)</sup> Fast ebenso lautet die Erklärung des Paulus von Aegina. Cfr. S. 18.

<sup>2)</sup> Wir werden späterhin noch auf diesen Autor zurückkommen.

<sup>3)</sup> Bei Warzen noch heute ein beliebtes Volksmittel.

<sup>4)</sup> Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: *Guilhelmi Fabricii Hildani. Observat. et curation. chirurgicar. Centuria tertia. Im Anhang: de nova . . . herniae uterinae . . . a Michaele Doringio. Oppenheimio 1614.*

ausgezeichneter Anatom und legte durch die vielen, von ihm ausgeführten Sektionen die Grundlage zur pathologischen Anatomie.

In Observat. I beschreibt er die Exstirpation eines großen Fungus am Ohr (nicht Auge, wie Gurlt berichtet) bei einem 9jährigen Mädchen mit glücklichem Erfolg. (Mit Abbildung.)

In der Observat. 74 berichtet er über die Heilung eines Scirrhus am Carpus der Hand bei einer alten Dame.

In der Observat. 79 schildert er eine Exstirpation des Mammakrebses mit Ausräumung der Achselhöhle. Der Tumor wurde mittels einer Zange angezogen, darauf „acu incurvata, . . . venas, quae tumori inserebantur primo ex superiori, deinde quoque ex inferiori parte tumoris apprehendi ac firmissimo nodo ligavi. Tandem tumorem audacter separavi atque intra ambas ligaturas fli excidi ita tamen, ut filum extra vulnus propenderet“.

Hildanus wandte also die Ligatur in sehr rationeller Weise an.

In Observat. 84 berichtet er in ausgezeichnet klinischer Weise über einen Mann mit tödlich endendem Zungencarcinom, bei dem er auch die Sektion machte.

Schließlich teilt er noch in Observat. 88 mit, daß er mit glücklichem Ausgang ein kindskopfgroßes Peniscarcinom operiert hätte und eine künstliche Harnröhre nach Paré's Vorgang angelegt habe.

Alle diese glücklichen Operationen sind wahrheitsgetreu geschildert und verdienen auch volle Glaubwürdigkeit. Fabricius Hildanus hat sich um die operative Therapie der Krebskrankheit ausgezeichnete Verdienste erworben; er hat die Operation, die in Mißkredit gekommen war, wieder zu Ehren gebracht.

Leider hatte er sobald keinen glücklichen Nachfolger. Seinen Zeitgenossen und Nachfolgern fehlte der Mut und die Geschicklichkeit, und so blieben denn die Erfolge eines Fabricius lange unbeachtet. Dem Geschichtsforscher aber liegt es ob, die Verdienste eines solchen Mannes aus dieser Zeit zu würdigen und sie der Vergessenheit zu entreißen.

Ungefähr zu derselben Zeit wirkte in Amsterdam ein Chirurg, der sich gleichfalls durch seine glückliche, operative Tätigkeit bei der Krebskrankheit einen Namen gemacht hat.

Nicolas Tulpius (gestorben 1673 in Amsterdam) beschäftigte sich in seinen Schriften<sup>1)</sup> vielfach mit dem Krebs.

Ueber eine schwammartige, bösartige Geschwulst am Auge,<sup>2)</sup> die er als „Eucanthus cancerosa“ bezeichnet, über einen Scirrhus, der an der Stirn<sup>3)</sup> 47 Jahre (?) lang bestand, und schließlich über einen Blasenkrebs<sup>4)</sup> finden wir sehr genaue, klinische Beschreibungen.

Die letzte Beobachtung ist dadurch interessant, daß sie von Tulpius, wohl als dem ersten Autor, in vivo diagnostiziert und post mortem durch die Sektion bestätigt worden ist. Der Kranke

<sup>1)</sup> Benutzt wurde von mir: Nicolai Tulpii Amstelredamensis Observationes medicae, Editio nova. Libri IV. Amstelredami 1672. Mit einem Anhang: Monita medica, 382 S. 8<sup>o</sup> mit vielen Abbildungen.

<sup>2)</sup> Lib. I, cap. 29.

<sup>3)</sup> Lib. I, cap. 47.

<sup>4)</sup> Lib. IV, cap. 38.

urinierte durch den Mastdarm, und bei der Sektion stellte es sich heraus, daß das Carcinom in den Mastdarm durchgebrochen war.

Auch die Frage der Kontagiosität des Cancers beschäftigte ihn sehr, er entscheidet sich für die Kontagiosität<sup>1)</sup> und führt auch einen Fall an, wo eine Frau (Adriana Laperta mit Namen), welche an einem jauchenden Mammacarcinom litt, ihre langjährige Dienerin infizierte, die auch an Mammacarcinom zugrunde ging.

Seine Therapie war zwar vorwiegend operativer Art, so berichtet er z. B., daß er bei einer Jungfrau ein 16 Pfund schweres Carcinom des Femur exstirpiert hätte,<sup>2)</sup> die erst einige Jahre später an einem Rezidiv starb, — aber auch der Caustica bediente er sich und rühmt vor allem folgendes, von ihm komponierte Pulver.<sup>3)</sup>

„Pulverem concinnatum ex plumbo liquefacto tum mercurio vivo cui siquidem tantillum mercurii vitae inspersis rediges omnia in pulverem friabilem, ulcerato cancro adprime utilem!“

Nicht viel Erwähnenswertes ist zur Zeit der Renaissance aus anderen Ländern in bezug auf die Fortschritte in der Krebslehre zu berichten.

In England lebte zu dieser Zeit einer der hervorragendsten Chirurgen, nämlich William Clowes, geboren 1540, gestorben 1604, Leibarzt der Königin Elisabeth von England. Seine Schriften<sup>4)</sup> gehören mit zu den besten seiner Zeit. Als neues Moment in der Krebstherapie erwähnt er die angebliche Heilung von Krebsgeschwülsten durch Handauflegen seitens der Königin! (Den französischen Königen wurde bekanntlich eine solche therapeutische Kraft bei der Tuberkulose zugeschrieben. Alljährlich mußten sie Tausende von Tuberkulösen durch Handauflegen behandeln!)

In Spanien wirkte ungefähr zu derselben Zeit Francisco Arceo (geboren 1493, Todesjahr unbekannt). Er ist bekannt geworden durch seinen Balsam. (Balsami Arcaeï = Unguent Elemi, der noch heute im Gebrauch ist.)

In seiner Schrift<sup>5)</sup> beschreibt er ausführlich die Vorbereitungen (4—5 tägige Purgation) und die Ausführung der Operation des Mammacarcinoms (Spaltung der Brust der Länge nach, Auslösung der Geschwulst, welche mit Fäden angeschnürt war, Verband mit Eiweiß und seinem Balsam).

Schließlich müssen wir noch zweier Autoren aus dieser Zeit-epoche gedenken, die in Portugal wirkten, nämlich Roderigo de Castro und Zacutus Lusitanus.<sup>6)</sup> Beide waren Juden. Ersterer 1546 in Lissabon geboren, 1627 gestorben, verfaßte eine Schrift: „De universa muliebrium medicina“ (2 Teile, Hamburg 1628), in der

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 47.

<sup>2)</sup> Lib. I, cap. 51.

<sup>3)</sup> Lib. I, cap. 47.

<sup>4)</sup> A right frutefull and approved. Treatise fort the artificiall Cure . . . cured by kinges and queens of England. . . . Written by William Clowes. London 1602 (zitiert nach E. Gurlt).

<sup>5)</sup> De recta curandorum ratione etc. Libri II, Antverpiae 1574, lib. II, cap. 3 (nach E. Gurlt).

<sup>6)</sup> Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Zacuti Lusitani Opera in quo de medicor. Princip. Historia Libri VI. Editio postrema a Mendis purgatissima, Lugduni 1557. Gr.-Folio. Bd. I. 984 S. Bd. II: Praxis Historiar . . . enthält die Observationes, 655 Fol.-S. und ein Anhang: Praxis medica admiranda.

er im Lib. I, Sect. II (nach Gurlt) die Mammaerkrankungen behandelte. Er unterscheidet bei den Mammatumoren 3 Arten, nämlich den Tumor flatusus, oedematosus und den Scirrhus; letzteren teilt er ein in einen exquisitus und non exquisitus (spanisch Zaratau genannt), der eine mittlere Härte zwischen Scirrhus und Cancer hat.

Sehr bemerkenswert ist eine Aetzmethode, die Castro angibt, und die in späteren Jahrhunderten von mehreren Autoren als neu-entdeckt beschrieben wurde. Er machte „subtili aureoque ignito cauteriolo foramen in parte“ und tat in diese feine Oeffnung „sublimati granum“, darüber legte er angefeuchtete Leinwand und brachte auf diese Weise den Tumor zum Zerfall.

Der zweite Autor, Zacutus Lusitanus, ebenfalls in Lissabon 1575 geboren, starb in Amsterdam 1642. Er beschäftigte sich in seinen Werken eingehender mit dem Krebs, wenn auch hauptsächlich im Sinne von Galen und Celsus.

Im ersten Band<sup>1)</sup> spricht er über den Cancer im allgemeinen, meistens in kompilatorischer Art. Er behauptet, ein Mammacarcinom durch Purgation geheilt zu haben, ebenso durch Purgation und Haarseil am Unterschenkel ein nach der Operation rezidiertes Carcinom des Unterarms.<sup>2)</sup> Ferner berichtet er über einen tödlich verlaufenen Fall von Magenkrebs, den er als „Verruca ventriculi“ bezeichnet.<sup>3)</sup>

Dann wirft er die Frage auf, ob Elephantiasis und Cancer dieselbe Krankheit wären, wie damals allgemein, mit Ausnahme von Cardanus, angenommen wurde. Dieser behauptete nämlich, daß die Elephantiasis kontagiös wäre und der Cancer nicht. Zacutus jedoch hält auch den Cancer für kontagiös, er entstehe aus demselben Humor, wie die Elephantiasis.

Kontagiös wäre der Cancer aber nur dann, wenn er putride ist. Der Vapor ist das infizierende Agens. In seinen Observationen<sup>4)</sup> führt er das Beispiel einer mit ulceriertem Mammacarcinom behafteten Frau an, die mit ihren 3 Töchtern in einem Bett schlief. 5 Jahre nach dem Tode der Mutter starben auch die Töchter an Mammacarcinom.<sup>5)</sup>

Einer sehr bemerkenswerten, subkutanen Aetzmethode, die auch schon von Castro<sup>6)</sup> angewendet wurde, bediente sich Zacutus, indem er als Causticum Helleborus<sup>7)</sup> benutzte.

„Trajecta cum aenea fibula in pectore pelle insertis ex Elleboro nigro radicibus,“ dann wurde die Nadel herausgezogen, das Medikament hineingebracht und auf diese Weise eine Eiterung erzeugt.

Die Caustica wurden während dieser Zeitepoche recht häufig und mit gutem Erfolg bei der Krebstherapie angewendet, auch waren schon recht zahlreiche Caustica bekannt, wie dies aus der umfangreichen Monographie eines belgischen Arztes, Thomas Fyens,<sup>8)</sup> Professor in Loewen (gestorben 1631) ersichtlich ist.

<sup>1)</sup> Lib. II, S. 231.

<sup>2)</sup> Anhang Observat. 126.

<sup>3)</sup> Anhang lib. II, Observat. II.

<sup>4)</sup> Nr. 124.

<sup>5)</sup> Cfr. darüber die Ansicht Sennert's S. 47 und Nicol. Tulpius S. 49.

<sup>6)</sup> Cfr. oben.

<sup>7)</sup> Lib. II, S. 233.

<sup>8)</sup> Thomae Fieni Antverpiani. De cauteriis. Libri quinque Lovani 1601. (Die Schrift war mir nicht zugänglich; ich zitiere nach E. Gurlt.)

Im 2. Buch teilt F y e n s die Caustica ein in: I. Actualia, II. Potentialia. Ferner unterscheidet er: Caustica solida, dura, liquida. Metalle: Ferrum, aurum, argentum, aes. chalybs (Stahl).

Nicht metallische: Radix Aristolochiae longa (Ali Abbas). Lignum myrti humidi. (Rhazes und viele andere.)

Die medikamentösen Caustica teilt er ein in:

I. vesicatoria (Canthariden, Senf, Pfeffer, Feigenbrei);

II. cathaeretica (Salzlake, Alaun, Bryonia);

III. septica (Auripigment, Realgar, krystallischer Arsenik, Sublimat, Chrysocolla (Kupfergrün), Calx viva etc.).

Caustica κατ' ἐξοχήν = chalcanthum (Kupfervitriol), calcitis (Kupferstein), mysy. (Atramentstein), aerugo etc.

Wir haben hier die zur Zeit der Renaissance bekannten Caustica etwas ausführlicher erörtert, weil dieselben in späteren Jahrhunderten bestimmt waren, bei der Therapie des Krebses eine große Rolle zu spielen.

### **Beginnender Umsturz der Galen'schen Lehre von der „atra bilis“ als Ursache des Cancers.**

Mehr als tausend Jahre hatte die Galen'sche Lehre von der Theorie der „atra bilis“ ihre Gültigkeit behalten. An dieser Theorie wagten selbst Männer, wie Vesal und Paré nicht zu rütteln, trotz des Umschwungs, den die Medizin auf allen Gebieten diesen Männern zu verdanken hat.

Der Erste, der die Theorie des Galen von den 4 Humores umzu stoßen wagte und dafür andere Theorien, wenn auch sehr unbestimmter und mystischer Natur, aufstellte, war

#### **Theophrastus Paracelsus,**

geboren 1493, gestorben 1541. Er war der Erste, der in deutscher Sprache lehrte und eine große Umwälzung in der Medizin hervorrief. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, näher auf die Leistungen eines Paracelsus einzugehen. Die Literatur über diesen vielverkannten Mann ist eine ungeheure, und wer sich näher dafür interessiert, der findet in der Geschichte der Chirurgie von E. Gurlt, Bd. III, S. 214 ein ausführliches Literaturverzeichnis.

Uns kommt es nur darauf an, nachzuweisen, wieweit die Lehren und Anschauungen des Paracelsus auf die Lehre vom Krebs von Einfluß gewesen sind.

Wir finden darüber einiges in seiner „Wundartzney“.<sup>1)</sup>

Nach seiner Theorie entsteht der Cancer infolge Ueberflusses eines Mineralsalzes im Blute, dem Sal colcotharinum acutum,<sup>2)</sup> welches sich einen Ausweg sucht.

Das „Noli me tangere“, auch „Sirey“ und „Gefreß“ genannt, ist ein rost auß dem „Saltz calepino,“<sup>3)</sup>

„aus dem plut kommen alle offen schäden“.

<sup>1)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Wahrhaftiger Beschreibung der Wundartzney des hochgelehrten und wolerfahrenen Medici Theophrasti Paracelsi, 2 Bde. Gr.-Fol. Basel 1585. Bd. I 444 Fol.-S.; Bd. II 260 Fol.-S.

<sup>2)</sup> Bd. II, S. 214.

<sup>3)</sup> Bd. II, S. 158.



Ueber die inneren Krebse spricht er sich folgendermaßen aus:<sup>1)</sup> „das auch vil Krebs inwendig wachsen, die uns nit bekannt sind, als in matrice oder in venis hemorrhoidibus auch manchmal verborgen under der Brust hineinwertz gericht und dergleichen, wo solche Krebs vorhanden sind, ist tödtlich mehr dann leblich zu erwarten.“

Den Uteruskrebs läßt er aus dem Realgar des Blutes entstehen, er unterscheidet einen menstruellen und hämorrhoidalen; ersteren hält er für schlimmer.

Im übrigen ist er Lokalist und verlegt die Krankheiten in die Organe:

„bricht aim etwas an der leber, so leg es der leber zu, bricht aim im kopff, lege es dem kopffe zu“ etc.

Seine Therapie des Krebses war hauptsächlich medikamentöser Natur, die Operation befürwortete er nicht.

Abgesehen von der Diät und der Regulierung der Menses und der Hämorrhoiden hielt er die Resina auri für ein Allheilmittel, auch gegen Krebs, daneben auch noch Gluten aquaticum (aus Sperma der Fische bereitet). Gegen das „Noli me tangere“ wandte er ein Pulver an aus dem Saft der Chelidonia,<sup>2)</sup> Parthenionis und Centaurea.

Außerdem benutzte er als Caustica noch Vitriol, Wein, Essig und viele andere Mittel, wie Resina abietis, Terpentin, Ammoniak, Myrrhen, Realgar etc.

Außer Paracelsus versuchten auch noch andere Forscher aus dieser Zeit an Stelle der Galen'schen Theorie andere Hypothesen zu setzen, so z. B.

Pieter von Foreest (1522—1597, der niederländische Hippokrates genannt), der behauptete, daß die Tumores praeter naturam aus entzündlichen Prozessen des Blutes entstehen.<sup>3)</sup> Derselben Anschauung huldigte auch

Jacob Ruff (gestorben 1558 in Zürich) in seiner Schrift „Libellus de tumoribus quibusdam phlegmaticis non naturalibus 1556“ (mit Illustrationen).

Der Kampf gegen die Galen'sche Lehre hatte nun begonnen, und wir sehen, wie sich viele der Lehre des Paracelsus anschlossen; andere hielten an der Galen'schen Lehre fest, und wiederum andere suchten die alte und neue Lehre mit Benutzung der Chemie zu vereinigen. (Die sogenannten Eklektiker.)

Daneben aber wurden neue Theorien und Hypothesen aufgestellt, und soweit diese mannigfaltigen Systeme die Krebsfrage berühren, wenn sie auch diese nicht gefördert haben, müssen wir uns mit ihnen aus historischem Interesse beschäftigen.

Solch ein Spekulationssystem war z. B. das von

### **Johann Baptist van Helmont,**

(1577—1644), Professor in Leyden, (der Faust des 17. Jahrhunderts genannt,) aufgestellte, ein System, das weder auf den Lehren des Galen, noch auf denen des Paracelsus beruhte. Der Archaeus (Sitz

<sup>1)</sup> Bd. I, S. 206.

<sup>2)</sup> Spielte noch in unserem Jahrhundert, wie wir an anderer Stelle sehen werden, bei der Therapie des Krebses eine große Rolle.

<sup>3)</sup> Cfr. Observat. et curat. chirurg. libri V. Francofurti 1634 (nach E. Gurlt; die Schrift war mir nicht zugänglich).

in Magen und Milz) mit seinen Haupt- und Unterarchaeis, die in den einzelnen Organen ihren Sitz haben, ist das geistige Wesen, von dem alle Erscheinungen ausgehen. Bei Aerger und Schreck wird der Archaeus irregeführt und schickt dann sein Ferment in die falschen Teile.

Auch bei dem Krebse spielt der Archaeus eine große Rolle. In Helmont's Schriften<sup>1)</sup> finden wir z. B. über die Entstehungsart des Mammakrebses<sup>2)</sup> folgendes:

„Ulcera mulieris compressionem aut contusionem patiantur et glandulae lactis effectrices conquassentur. Dein statim Archaeus sensationis organo isti insitus dolorem velut opinam pungentem concipit.“ Der Archaeus wird „furiosus“ und es entsteht ein schmerzhafter Tumor. „Istud autem tuberculum est productum cancri in indignatione feminati tam essentialiter cancri quam is, qui postea sanie diffluit foetidus.“

Es entsteht kein Cancer, „nisi furor ille Archaei adfuerit“.

An Stelle der atra bilis des Galen setzt Helmont seinen Archaeus, ebenso, wie er die „Pituita“ des Galen bekämpft:<sup>3)</sup> „Pituitam nullam in consortio quatuor humorum contineri.“

Bemerkenswert ist neben dieser phantastischen Theorie bei Helmont nur die Trennung der Lepra vom Cancer, Krankheiten, die bis dahin häufig für identisch gehalten worden waren.<sup>4)</sup> Als Unterscheidungsmerkmale führt Helmont folgendes an: „Cancer enim in carne est acutissimi doloris et continuae exesionis, Lepra vero est in carne indolens. Non video ergo, qualiter Lepra apud Galenicos cancer erit.“

Seine Therapie war mehr diätetischer und psychischer Natur. Der Archaeus muß besänftigt werden. Helmont verwarf die Purgation und den Aderlaß, ebenso war er ein Gegner der Caustica bei der Krebsbehandlung; denn der Archaeus läßt sich durch Corrosiva nicht töten.

<sup>1)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Joannis Baptistae van Helmont Toparchae in Merode. Royenborch . . . opera omnia. Additis . . . Tractibus antehac non in lucem editis. Francofurti 1682. 2 Bde., 4°. Bd. I, S. 765; Bd. II, 275 S.

<sup>2)</sup> Bd. I, S. 517.

<sup>3)</sup> Bd. II, S. 200.

<sup>4)</sup> Bd. II, S. 200.





II.

## Die Lymphtheorie.

(Ende des 17. und 18. Jahrhundert.)

---



## Vollständiger Umsturz der Galen'schen Theorie.

Wir haben eben erörtert, wie einzelne Vorstöße von Seiten verschiedener, hervorragender Männer unternommen worden sind, um die Galen'schen Lehren, speziell auch die Theorie von der „atra bilis“ als Ursache der Krebserkrankung umzustößen. Einen dauernden Erfolg hatten bisher diese Bemühungen nicht.

Erst um die Mitte des 17. Jahrhunderts konnte man sich vom Autoritätsglauben befreien und zwar durch die Arbeiten zweier Geistesheroen —

### **Bacon von Verulam's und René Descartes.**

Ersterer (1560—1628) in England wirkend, ist der Begründer der „Induktiven Methode“ bei der Forschung, der großes Gewicht auf genaue Kasuistik und auf das Studium der vergleichenden und pathologischen Anatomie legte. Die richtige Beobachtung und Beschreibung der Naturvorgänge, die Erforschung ihrer Ursachen und richtige Deutung des Beobachteten war ihm Hauptzweck. Sein Prinzip gipfelte in dem Ausspruch: „Wissen ist Macht“.

Descartes (1590 bis 1650) in Frankreich wirkend, huldigte mehr der idealistischen Richtung, er ist der Vater der neueren Philosophie und verwendete in scharfsinniger Weise mathematisch-physikalische Kenntnisse für die physiologischen und pathologischen Probleme, er ist der Begründer der iatrophysischen und iatrochemischen Systeme. „Cogito ergo sum“ war die Quintessenz seiner Forschungen.

Vier anatomisch und physiologisch äußerst wichtige Entdeckungen aus dieser Zeit gaben außerdem der Galen'schen Theorie den letzten Stoß:

Die Entdeckung der Chylusgefäße durch Aselli im Jahre 1622, — des Blutkreislaufs von W. Harvey (1628), der Lymphgefäße, die der erst 21 Jahre alte Schwede Budbeck Olaeus im April 1652 demonstrierte, und die Entdeckung der roten Blutkörperchen im Jahre 1661 durch Malpighi.<sup>1)</sup> Letzterer bediente sich des zusammengesetzten Mikroskops, das schon im Jahre 1592 von Hans und Zacharias Janssen in Middelberg konstruiert worden war.

<sup>1)</sup> Wie wir später sehen werden, soll nach den Angaben John Hunter's Malpighi erst im Jahre 1668 die roten Blutkörperchen gesehen und für Fettkügelchen gehalten haben: erst Leeuwenhoek gab ihnen am 15. August 1673 die richtige Deutung.

*Olaf Rudbeck - dan. Lymphgefäße went to the ...*

Für die Lehre von der Krebskrankheit war besonders die Lymphtheorie von Descartes von weittragendster Bedeutung. Fast 150 Jahre lang standen alle Autoren, die sich mit der Krebskrankheit beschäftigten, unter dem Bann seiner Lehre, und alle Forschungen waren darauf gerichtet, die Natur dieser Lymphe zu enträtseln.

In folgendem wollen wir nun untersuchen, welche Fortschritte in der Krebslehre wir dieser sogenannten

### „Cartesianischen Schule“

zu verdanken haben.

Die schwarze Galle des Galen fand man nirgends, wohl aber überall die Lymphe; man nahm also an, daß die extravasierte Lymphe durch irgend einen Vorgang koaguliert und erhärtet, dann bildet sich der Squirrhe, der gutartig ist; wenn die Lymphe aber gärt oder sauer wird, oder sonst eine Schärfe enthält, dann entwickelt sich der bösartige Cancer. Die Bösartigkeit hängt also von der Beschaffenheit der Lymphe, von ihrer Dichtigkeit, Fermentation, Alkalescenzenz, Schärfe usw. ab; die pathologische Anatomie spielte bei dieser Theorie gar keine Rolle.

Man machte nun mit der Lymphe die verschiedenartigsten Experimente, man koaguliert sie durch Hitze und erhielt beim Kochen Schaumbildung, und da auch die gekochten Geschwülste Schaum entwickelten, so war man sich über den lymphatischen Ursprung derselben einig, ohne direkte Beweise für diese Behauptung zu beanspruchen.

Man hatte sich auf diese Weise ein einheitliches Prinzip für die Entstehung aller Tumoren geschaffen, aber trotzdem waren die Praktiker, die den Unterschied zwischen malignen und benignen Tumoren sahen, von dieser Theorie nicht befriedigt, und so griff man dann später, wie wir sehen werden, zur Hypothese von der Degeneration der Lymphe.

Eine große Zahl von hervorragenden Männern, wie z. B. Lapeyronie, Quesnay,<sup>1)</sup> Pelletan u. a. beschäftigten sich mit dieser Theorie und waren Anhänger derselben. In Frankreich waren die hervorragendsten Vertreter dieser Theorie, zugleich auch damals die bedeutendsten Mitglieder der Académie de Chirurgie:

Jean Louis Petit, der erste Direktor der Akademie (1674 bis 1750) und

Antoine Louis (1723—1792), der ständige Sekretär derselben; beide Männer waren außerordentlich tüchtige Chirurgen.

Jean Louis Petit<sup>2)</sup> beschäftigte sich viel mit der Operation des Mammacarcinoms und befürwortete hauptsächlich die gründliche Ausräumung der Achselhöhle.

In seinen „Remarques sur l'Exstirpation du Cancer“<sup>3)</sup> erinnert er daran „bien examiner les environs du cancer. pour ne point oublier les glandes, qui peuvent être altérées“.

In bezug auf die Ablösung des Pectoralis major äußert er sich folgendermaßen:

„il n'y faut pas laisser du tissu cellulaire, car ce tissu est quel-

<sup>1)</sup> Les vices des tumeurs 1743.

<sup>2)</sup> Benutzt wurde von mir: Oeuvres complètes (Limoges 1837). 882 S. Gr. 8.

<sup>3)</sup> § VII, S. 438.

quelques fois imbu d'une lymphe altérée, aussi bien que la membrane du muscle pectoral.

Antoine Louis beschäftigte sich mehr mit der Natur des Krebses; er hat seine Ansichten nicht in einer größeren, zusammenhängenden Arbeit<sup>1)</sup> niedergelegt, sondern zerstreut in Wörterbüchern und Memoiren der königl. Akademie darüber berichtet.

Ein Beobachter (Dufouart) kochte einen Tumor und erhielt eine geléeartige Masse. Dies machte sich Louis zunutze, indem er eine gelatinöse und albuminöse Lymphe unterschied. Aus ersterer entstehen nach Louis z. B. die Kröpfe, aus letzterer der Squirrh.

Er äußert sich darüber folgendermaßen:<sup>2)</sup> „Les écouelles sont formées par la lymphe gélatineuse. Elles ne dégénèrent pas en cancer, ce qui prouve bien, que leur matière est d'une autre nature que celle, qui forme les squirrhes. Les tumeurs de ce dernier genre sont produites par lymphe albumineuse, qui est susceptible d'un mouvement spontané (fermentation) par lequel elle devient alcaline et très corrosive.“

Einen außerordentlich wichtigen Fortschritt in der Geschwulstlehre haben wir zu dieser Zeit besonders Astruc (cfr. S. 62), dessen Forschungen wir noch an anderer Stelle erörtern werden, zu verdanken, nämlich die Absonderung der Cysten, als einer besonderen Gattung von Geschwülsten, eine Ansicht, der sich auch Louis<sup>3)</sup> anschließt: „le kyste est formé par la substance préexistante de la partie. La membrane, qui fait cette poche, n'est pas nouvellement formée, comme on pourrait le déduire de la théorie de quelques auteurs sur cette maladie.“ Man kam also zu der wichtigen Erkenntnis, daß gewisse Tumoren, die bisher als „contra naturam“ galten, aus gleichem Gewebe bestanden.<sup>4)</sup>

Außerdem verfaßte Louis noch die Abhandlung: „Sur les Tumeurs fongueuses de la Dure mère“. <sup>5)</sup> Diese Tumoren hielt er für sarkomatöser Natur; ferner existiert von ihm eine Arbeit über den Krebs des Auges.<sup>6)</sup> Aber die pathologische Anatomie war auch für Louis in ein undurchdringliches Dunkel gehüllt.

Als eine der umfassendsten Arbeiten aus dieser Zeit, in der sowohl die Ansichten der angesehensten Mitglieder der königl. Akademie zur Geltung kamen, als auch eigene Beobachtung und scharfsinnige Kritik in besonders auffallender Weise sich bemerkbar machten, ist die in den Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie<sup>7)</sup> im Jahre 1757 veröffentlichte Zusammenstellung von Le Dran<sup>8)</sup> zu betrachten.

<sup>1)</sup> Nur in der Abhandlung, die mir nicht zugänglich war, „Observations et Remarques sur les Effets du virus cancéreux.“ Paris 1749 (nach Köhler 1747 erschienen), gibt er eine zusammenhängende Darstellung.

<sup>2)</sup> Dict. de Chirurgie. Art. „Écouelles“. Paris 1772.

<sup>3)</sup> ibidem. Art. „Enkyste“.

<sup>4)</sup> Das Lipom wurde schon 1709 von Littré von den Tumoren getrennt: vorgelegt der Académie des sciences 1704 (Sur une tumeur graisseuse de la cuisse) und 1709 (sur le Lipôme).

<sup>5)</sup> Mém. de l'Académie royale de Chirurgie. Bd. V. 1774 (S. 1—57).

<sup>6)</sup> ibidem.

<sup>7)</sup> T. IV. Paris 1757 (nicht T. III, wie die meisten Autoren, z. B. Bougard Alberts u. a. angeben!).

<sup>8)</sup> Nicht Ledran, wie die meisten Autoren schreiben. 1685 geboren, als Sohn

Obwohl im großen und ganzen ein Anhänger der Lymphtheorie des Krebses, weichen seine Ansichten doch so vielfach von den seiner Zeit herrschenden ab, daß wir uns etwas genauer mit dem Inhalt dieses Artikels beschäftigen müssen.

Die Arbeit ist in 4 Abschnitte eingeteilt:

1. Cancer der Haut,
2. Cancer der Mamma,
3. Cancer, „qui se forme par le reflux des evacuations menstruelles.“ zur Zeit der Menopause und
4. des Cancers „produits par le vice de la lymphe“.

Le Dran ist einer der ersten, der auf den lokalen Beginn des Krebses, besonders bei dem Haut- und Drüsenkrebs aufmerksam machte.

„Le Cancer commence par l'engorgement d'un ou de plusieurs grains glanduleux, qui peu à peu se transforment en une substance compacte et dure, laquelle cependant est pénétrée par les liqueurs, qui y sont apportées par les vaisseaux.“

Nachdem Le Dran beim Haut- resp. Gesichtskrebse, den er gleichfalls als „Noli me tangere“ bezeichnet, die Ursachen (Temperatur-einflüsse, Irritationen etc.) der Entstehung geschildert hatte, suchte er durch die Therapie nachzuweisen, daß diese Art des Krebses nur lokal sein kann, da er durch gute Caustica vollständig heilbar sei.

Er operierte gut und ausgiebig, z. B. Unterlippencarcinome, und zwar mit glücklichem Erfolg. Allein, sagte er, es gibt auch Krebse „par un vice intérieur“. <sup>1)</sup> „Cela ne se connoît presque toujours que par le retour de la maladie, qui reparoit en un autre endroit que celui qui avoit été attaqué le premier,“ und diese Fälle wären für die Therapie aussichtslos.

Das Mammacarcinom entsteht nach Le Dran auch meistens durch ein „vice intérieur“ und, obwohl er, selbst im vorgeschrittenen Stadium, die Operation und Ausräumung der Achselhöhle vornahm, erlebte er doch so viel Recidive, daß er in operativer Beziehung schließlich sehr pessimistisch wurde.

Die Schwellung der Lymphdrüsen in der Achselhöhle und die von diesen ausgehenden Recidive erklärte er sich folgendermaßen:

„Je sais, que la lymphe viciée peut s'y être arrêtée sans repasser dans le sang“; aber, wenn unglücklicherweise ein Tropfen von dieser fehlerhaften Lymphe in die Körperflüssigkeit gelangt, dann kann die ganze Lymphe verdorben werden.

In der 3. Gruppe von Krebsen „de cause interne“, behandelt er besonders den Uteruskrebs, bei dessen Entstehung ein Dérangement der Menstruation ein sehr wichtiger Faktor sei. <sup>2)</sup>

Ueber die Aetiologie der 4. Gruppe, weshalb die „Liqueurs“ an einer Stelle stocken, ist Le Dran nicht in der Lage, Aufklärung zu geben.

eines gleichfalls sehr berühmten Chirurgen am Hôpital Saint Côme, Paris; ständiger Korrespondenz-Sekretär der Akademie, gestorben 1770.

<sup>1)</sup> S. 18 (l. c.).

<sup>2)</sup> Dabei ist rühmend hervorzuheben, daß Le Dran seine Patientinnen gynäkologisch selbst untersuchte und nicht durch eine Hebamme untersuchen ließ, wie es z. B. vielfach bei deutschen Aerzten der Fall war, die sich von dieser Frau erst über Beschaffenheit und Lage des Uterus berichten ließen und danach ihre Anordnungen trafen.

Le Dran hat auch viele Sektionen gemacht und dabei Carcinome des Magens, Rectums etc. beobachtet, zog aber diese inneren Carcinome nicht in den Bereich seiner Betrachtungen; er sucht nur zum Schluß den Nachweis zu führen, daß vieles, was man bis dahin als Cancer beschrieben hätte, kein Cancer gewesen wäre, und daß man bei der Beurteilung vieler Fälle, besonders in therapeutischer Beziehung, ganz besonders vorsichtig sein müsse.

Die Arbeit Le Dran's ist eine für die damalige Zeit hervorragende zu nennen; obwohl im Banne der Lymphtheorie, ist ihm doch der große Fortschritt zu verdanken, daß er den lokalen Charakter einiger Hautkrebse nachgewiesen hat.

Große Verdienste um die Lehre von den Geschwülsten hat sich auch

### Johann Astruc<sup>1)</sup>

erworben. Auch er ist zum großen Teil Anhänger der Cartesianischen Lymphtheorie und hat ein größeres Werk<sup>2)</sup> über Geschwülste geschrieben.

Im I. Band werden Phlegmone, Abszeß, Erysipel, Panaritium, Buhonen etc. abgehandelt.

Im Bd. II (S. 1--26) spricht Astruc vom Scirrhus, der langsam entsteht, besonders in solchen Organen, die einen dicken Humor absondern (drüsige Organe!). Auch Astruc behält die althergebrachte Einteilung in Scirrhus legitimus, illegitimus, phlegmonodes, oedemat. und cancerosus bei.

„Der Scirrhus wird nicht durch das Blut, sondern durch die Lymphe hervorgerufen, oder er wird von verschiedenen abzusondern- den und auszuführenden Feuchtigkeiten, welche in verschiedenen visceribus abgesondert werden, erzeugt.“

Astruc unterscheidet daher einen lymphatischen Scirrhus und einen Scirrhus von abzusondernden Feuchtigkeiten. Wie üblich wird angenommen, daß die Lymphe durch Trägheit, psychische Depression usw. verdickt wird; als indirekte Ursachen werden Trauma, Skabies und Obstipation angeschuldigt.

Der echte Scirrhus zerteilt sich nicht und eitert auch nicht.

In Bd. II (S. 26--58) wird der Krebs abgehandelt. „Der Krebs ist ein, nach und nach, durch langsamen Fortgang schmerzhaft gewordener Scirrhus.“

Astruc unterscheidet einen gutartigen, bösartigen und schwammigen Krebs.

In bezug auf die Entstehung des Krebses hatte Astruc folgende Vorstellung:

„Die eingedickte Materie erhitzt sich, bläht sich auf (wie Gips, der in Wasser gelegt wird), — durch eine Art „Federkraft“ wird der Scirrhus zum Krebs.“

Den echten Krebs hält Astruc für unheilbar. Um nachzuweisen,

<sup>1)</sup> Geboren 1684 zu Sauve in Languedoc, 1703 in Montpellier zum Doktor promoviert, 1728 Lehrer der Anatomie in Paris, 1729 Leibarzt des Königs von Polen, gestorben 1766.

<sup>2)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Johann Astruc, Sr. Kgl. Majestät in Pohlen, August des andern und Ihro Durchlaucht des Herzogs von Orleans wirklichen Leibmedici. Abhandlung von Geschwülsten und Geschwüren nebst zweien Briefen. Aus dem Französischen von G. L. Rumpelt. Dresden und Warschau 1761. 2 Oktavbände, Bd. I 394 S., Bd. II 345 S.



daß im Krebs keine scharfen Materien vorhanden seien, stellte Astruc folgendes, naive Experiment an:

Er zerschnitt eine krebsige Mamma, gab sie in eine Retorte auf einen Sandboden und sammelte alle Salze, ebenso machte er es bei einem gleich schweren Stück Rindfleisch.

Bei beiden Experimenten fand er keinen Unterschied in bezug auf die Salzgewinnung, folglich enthält der Krebs nach seiner Ansicht keine scharfe Materie.

Die eigentlichen Verdienste dieses Forschers bestehen aber darin, daß er 1. die Cysten, die bis dahin als Hydatiden, resp. Cancer beschrieben wurden, als solche aus der Gruppe der Tumoren trennte und nachwies, daß sie durch Erweiterung der Lymphvenen entstehen<sup>1)</sup> und 2., daß er eine verhältnismäßig gutartige Krebsform der Mamma beschrieb, die mit der späteren Paget'schen Krankheit fast identisch ist.

In seiner Schrift „Traite des Maladies des Tumeurs“<sup>2)</sup> (T. VI, cap. 7) beschreibt er eine Entzündung der Areola mit stinkendem Ausfluß, Bildung von Buchten und Fisteln.

„Mais quelquefois l'ulcère s'étend rouge peu à peu la base du mamelon et finit par prendre tous les caractères d'un ulcère cancéreux, qui ne peut guérir, que par l'exstirpation.“

Astruc sah diese Krankheit nur bei „femmes mal réglées ou déjà dérangées“.

Während man in Frankreich noch überall in bezug auf die Entstehung des Krebses bis tief ins 18. Jahrhundert hinein an der Cartesianischen Lehre festhielt, war indessen von Italien aus durch

### G. B. Morgagni

(1682—1772) die wissenschaftliche Basis zur Begründung der pathologischen Anatomie gelegt worden.

Morgagni<sup>3)</sup> und Josef Lieutand<sup>4)</sup> (1703—80) waren diejenigen Autoren, die sich hauptsächlich mit den bisher vernachlässigten Krebsen der inneren Organe beschäftigten, und genaue klinische Beschreibungen des Verlaufs und des Sektionsergebnisses in ihren Werken veröffentlichten.

So beschreibt z. B. Morgagni das Aneurysma des Valsalva und trennt es von den als Carcinom betrachteten Tumoren, ebenso sondert er die Cysten, Struma, Gummata, Exostosen, Lipome aus (letztere waren schon 1704 von Littré vom Krebs unterschieden worden. Cfr. S. 59 Anm.) und begründet ihre Selbständigkeit durch genaue pathologisch-anatomische Beschreibung. Auch Tumoren der männlichen Brustdrüse werden von Morgagni als Beobachtung von Bidloo (de exercit. anat. chir. V) angeführt.

<sup>1)</sup> Bd. I, S. 387. Cfr. auch S. 59.

<sup>2)</sup> Mir nicht zugänglich gewesen. Ich zitiere die betreffende Stelle aus dem Artikel „Cancer“ von Bayle und Cayol im Dict. des Sc. méd., T. III, Paris 1812.

<sup>3)</sup> Benutzt wurden von mir von Morgagni's Werken folgende Ausgaben: 1. Jo Baptistae Morgagni. — Nobilis Foroliviensis. Opera omnia in quinque Tomos divisa 1765 (Venetiis). 2. De Sedibus et causis morborum per anatomen indigatis. Libri quinque 1761 (Curavit Justus Radius, Leipzig). Bd. V, Epist. 50. (De tumoribus) enthält das Meiste über Krebs.

<sup>4)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Synopsis Universae Praxeos medicae. 2 Bde., 964 S. gr. 8°. Auctore Josepho Lieutand. Primario Stirpis Regiae Medico. Amstelodam 1755. Besonders Bd. I, S. 104, 301 u. 475.

Eine Absonderung einzelner Tumoren von den Krebsen nahm auch Lieutaud vor.

Morgagni beschrieb ferner den Nasenkrebs als Polyp, den Lungenkrebs und eine Form von Krebs, die man nur als akute Miliarcarcinose auffassen kann. Es handelte sich um eine Patientin, der Valsalva das Bein wegen Carcinom amputiert hatte, und die dann schnell, unter starken Fiebererscheinungen und Parotismetastasen starb. Bei der Sektion fanden sich im Schädel viel Eiter und mannigfaltige Geschwülste. Ueber zwei ähnliche Fälle berichtet Morgagni noch an derselben Stelle. Wir werden späterhin bei der Erörterung des Krebses der einzelnen Organe noch auf die Leistungen des Morgagni zurückkommen.

An dieser Stelle, wo wir hauptsächlich die allgemeinen Theorien zu erörtern haben, ist es von wesentlicher Bedeutung, daß von Morgagni zuerst der Kampf gegen die Cartesianische Lymphtheorie begonnen wurde. Morgagni zeigte, daß man sich auf dem Holzwege befände; aber, wie sollte man aus diesem Dilemma herauskommen, da man zurzeit nichts Besseres zur Hand hatte, was die sog. koagulierbare Lymphe bei der Entstehung des Krebses ersetzen könnte!

Da stellte im Jahre 1773 die

### Akademie von Lyon

die Preisfrage auf:

„Qu'est-ce que le Cancer?“

Die Lösung dieser Aufgabe durch Peyrilhe bedeutet einen gewissen Abschluß in der Krebsfrage.

Wir müssen auf diese preisgekrönte Arbeit<sup>1)</sup> des

### Bernard Peyrilhe<sup>2)</sup>

etwas näher eingehen.

Obwohl es sich nur um eine Doktorarbeit handelte und, obwohl dem Verfasser praktische Erfahrungen nicht zur Seite standen, hat er doch die ganze Frage in so genialer Art behandelt, daß sein Werk für die Krebsfrage einen dauernden Wert behalten wird.

Das Resultat seiner Forschung ist zwar ein betrübendes und gipfelt in dem Ausspruch: „Cette maladie est aussi difficile à définir, qu'à guérir“, — er zeigt aber in wissenschaftlicher Weise den Weg, wie man das Problem am besten, wenn auch nicht zur Lösung, so doch dem Verständnis näher bringen könnte. Peyrilhe zeigte, daß man auf dem bisherigen Weg nicht weiter kommen könne und suchte neue Wege anzubahnen zur Erforschung:

1. der Ursachen des Krebsgiftes,
2. zur Bestimmung dessen Natur,
3. der Art seiner Wirkung,
4. der besten Heilmethode,

<sup>1)</sup> Diese Arbeit erschien zuerst in lateinischer Sprache: *Dissertatio academica de Cancro, quam duplici praemio donavit illustris Academia Scientiarum etc. Lugdunensis in Conventu publico habito die octava. X. bris. Anno 1773. Antverpiae 1775* 92 S.). Ich benutzte die französische Ausgabe von Dr. Mathey. Paris 1776.

<sup>2)</sup> Geboren 1735 in Perpignan, 1780 Professor der Chemie an der École de santé in Paris, 1804 in seiner Vaterstadt gestorben, schrieb auch ein brauchbares Lehrbuch der Geschichte der Chirurgie.

Aufgaben, die auch die heutige Pathologie stellt, die aber auch heute noch nicht vollständig beantwortet werden können.

Peyrilhe war der erste, der die einheitliche Natur aller Krebskrankheiten erkannte und sich gegen die vielen Einteilungen aussprach; er behauptete zum ersten Male, daß Scirrhus und Cancer dieselbe Krankheit sei, während man bis zu seiner Zeit bekanntlich einen vollkommenen und unvollkommenen Scirrhus, einen lymphatischen und blutigen Cancer, einen okkulten und offenen etc. unterschieden hatte.

Dann beschreibt er klinisch die Entstehung des Cancers und unterscheidet dabei 2 Stadien:

1. Stadium: Bildung eines harten, schmerzlosen Tumors,

2. Stadium: Der Tumor wird durch schlechte Behandlung, oder durch Trauma schmerzhaft, höckerig, und die Umgebung entzündet sich. Während des Wachstums erweichen einige Partien, die Haut darüber entzündet sich, und es entsteht ein Cancergeschwür, dessen Ränder hart und eingebogen (*renversés*) sind; das Geschwür sezerniert eine scharf riechende Flüssigkeit, welche alles verzehrt („*dévore tout qu'il rencontre!*“).

Der Sitz des Krebses ist in den Drüsen und in jedem Organ, „*formé d'un tissu cellulaire*“ (S. 13).

Die materielle Ursache der Krebsbildung aber beruht in der Lymphe, und hier ist auch Peyrilhe Anhänger der Cartesianischen Schule; die Lymphe steht mit den Drüsen und dem Zellgewebe in fortwährendem Konnex.

Die Lymphe wird verändert durch psychische Erregungen, durch luxuriöses Leben, die Lymphe verdickt sich, staut sich an den Wänden und so kann auf mechanischem Wege überall dort, wo selbst die kleinsten Lymphkanälchen hinkommen, ein Cancer entstehen.

Aber, weshalb wird nun die unschuldige Lymphe plötzlich Ursache zu der bösartigen Krankheit? Das mechanische Moment ist nach Peyrilhe keine ausreichende Erklärung hierfür; es muß noch ein spezifisches Krebsvirus geben! („*Matière ichoreuse, ou le virus nait dans le sein même du Cancer, elle est le produit de sa dégénération!*“)

Peyrilhe suchte nun dieses Krebsvirus klinisch und experimentell zu ergründen und kam zu dem Resultate, daß die Lymphe durch die Verhinderung des Zu- und Abflusses faulig wird; nur feuchte Substanzen faulen; solange also der Tumor hart und trocken bleibt, ist er verhältnismäßig gutartig. Sobald aber durch Feuchtigkeit Bewegung in die starren Krebsmassen kommt, gibt es kein Halten mehr, die Atome zerstören sich gegenseitig, es entsteht „*la matière alcalescente volatile de Gaubius*“, die den Körper vergiftet.

Nach Peyrilhe ist also der Beginn des Cancers lokal, und erst später kommt die „*Diathèse cancéreuse*“ zur Geltung.

Viel Schwierigkeit bereitete Peyrilhe auch der Eiterprozeß; die äußere Luft allein kann denselben nicht hervorrufen, es muß auch noch ein inneres Agens vorhanden sein! Pathologisch-anatomisch unterscheidet er bei dem Cancer ein Stadium der Schleimbildung („*Colloid*“) und ein Eiterstadium, sobald Luft eindringt, und das Stadium der Jauchung.

Das letzte Stadium ist für die Infektion am gefährlichsten, da das Virus inhaliert werden kann.

Peyrilhe ist kein Anhänger der Hereditätslehre bei der Krebskrankheit. Das hypothetische Virus an und für sich wird nicht vererbt, höchstens die Disposition zum Cancer.

Prognostisch wichtig ist der Umstand, ob der Schmerz vom Tumor selbst, oder durch Irradiation von der Umgebung herrührt.

In letzterem Falle ist die Prognose ungünstig. Um dies zu entscheiden, legte Peyrilhe ein Vesicans unterhalb des Tumors; bleibt der Schmerz, dann kommt er aus der Tumormasse, sonst aus der Umgebung.

Einen wichtigen Abschnitt bilden die von Peyrilhe angestellten Experimente zur Erforschung des Krebsvirus.

Bisher beschränkte man sich auf die chemische Untersuchung der Tumormassen selbst, man kochte den Tumor und fand, daß seine Dämpfe alkalisch rochen.<sup>1)</sup>

Peyrilhe war nun der erste Autor, der mittelst Tierexperimente das Problem zu lösen suchte. Aber solche Experimente waren zu der damaligen Zeit mit den größten Schwierigkeiten verbunden; Laboratorien gab es nicht.

Ueber das in seiner Wohnung vorgenommene Tierexperiment berichtet Peyrilhe folgendes:

Er brachte einem Hunde eine Wunde auf dem Rücken bei und injizierte mittelst einer Spritze recht viel Krebsflüssigkeit, die aus einem Mammacarcinom herrührte. Dann verschloß er die Wunde mit einem Pflaster. Es entstand eine Entzündung, und nach 3 Tagen ein kraterförmiges Geschwür. Da der Hund jedoch sehr heulte, und die Wirtschafterin des Peyrilhe es nicht mehr mit anhören konnte, so ertränkte sie den Hund, und Peyrilhe konnte das Resultat seines interessanten Experiments nicht weiter verfolgen.

Für die Diagnose des Krebses sehr wichtig waren in damaliger Zeit die sog. „Racines du Cancer“.

Die falschen Wurzeln, d. h. die mit Venenblut prall gefüllten Gefäße in der Umgebung des Tumors waren schon den Alten bekannt, bei den echten Wurzeln, die zuerst Gendron<sup>2)</sup> beschrieb, handelt es sich um: „Filaments durs, blancs et denses s'étendant du Cancer aux parties voisines“.

Diese echten Wurzeln sind es hauptsächlich, welche die Rezidive des Cancer verursachen.

Das bei Cancer häufig beobachtete Fieber hält Peyrilhe für ein Resorptionsfieber, bedingt durch Eindringen des cancerösen Virus in die Körpersäfte.

Bei der Behandlung des Cancer rät Peyrilhe zur Operation und zwar bei Mammacarcinom zur radikalen, besonders zur Entfernung der krebsigen Achseldrüsen und selbst des M. pectoralis major.

Dann benutzte Peyrilhe aber als neues Mittel, mit dem er ausgezeichnete Erfolge erzielt haben will, — besonders bei ausgedehntem Gesichts- und Nasenkrebs, — die damals eben erst entdeckte Kohlensäure und zwar in statu nascendi.

Peyrilhe ging von der Idee aus, den Cancer mit einem kräftigen Antiseptikum zu behandeln und fand als solches die Kohlensäure. „Le gas sylvestre“, außerordentlich wirksam.

<sup>1)</sup> Cfr. auch Practical Observations on Cancers and disorders of the Breast von Richard Guy. London 1762 (173 S. 8°).

<sup>2)</sup> Recherches sur le cancer. Cap. 3, p. 25 (nach Peyrilhe).



In seinen berühmten Aphorismen<sup>1)</sup> äußerte er sich über den Scirrhus folgendermaßen:

§ 484. „Scirrhus = Verhärtung der Drüsen wird von allen demjenigen verursacht, welches die Säfte in denen Drüsen zusammen treiben, verdicken und trocknen kann. — Besonders in den Drüsen, welche leicht zu verdickende Säfte haben (Auge, Nase, Mund, Brust etc.).“

§ 485. Ursachen des Scirrhus sind: Trauma, zu früh geheilte Geschwüre, Suppressio mensium, Unterdrückung von Hämorrhoidalblutungen, Sorgen etc.

§ 492 handelt vom Krebs: „Wenn die Verhärtung der Drüsen durchs Alter, Zunahme und Bewegung der benachbarten Theile so in Bewegung gesetzt wird, daß die benachbarten Gefäße an dem Rande der Verhärtung sich zu entzünden anfangen, wird sie übelartig und alsdann der Krebs.“

Die Entzündung spielt überhaupt in der Pathologie des Boerhaave eine große Rolle; sie entsteht nach ihm durch Reibung des in den kleinsten Gefäßen infolge mechanischer Verletzung, oder Verstopfung stockenden Blutes. Der Sitz der Entzündung ist daher nach Boerhaave entweder in den arteriellen Endigungen, oder in den Lymphgefäßen.

Wie üblich, unterscheidet auch Boerhaave den verborgenen Krebs § 494. „so lange die Geschwulst in den Häuten behalten bleibt“ und den offenen. „wenn selbige durch die Materie zerfressen werden“.

Die Behandlung (§ 501) beschränkt sich auf Ausschneiden mittelst brennenden Eisens; Aetzungen meidet er. Aber radikal muß der Krebs entfernt werden; denn (§ 504): „Wenn der Krebs nicht mit Wurtzel und Saamen gänzlich kann weggenommen werden, wird er übelartiger, gehet in die innerlichen Teile und machet neue Krebse“.

Wenn Boerhaave in bezug auf die Krebslehre selbst auch nichts Besonderes geleistet hat, so gebührt ihm doch das Verdienst, daß er den Begriff Tumor einschränkte und unter solchen nur eine Neubildung von Geweben verstanden wissen wollte; auch beseitigte er die bisher übliche Gruppe der „Tumoren contra naturam“ und trennte das Aneurysma vom Cancer!

Der etwa zu derselben Zeit lebende berühmte Thomas Sydenham (geboren 1624, gestorben 1689) hat über den Krebs nichts veröffentlicht. Ich habe in keiner Ausgabe,<sup>2)</sup> die ich daraufhin prüfte, auch nur eine Andeutung gefunden.

### Die Lehre von der Krebskrankheit in Deutschland am Ende des 17. und während des ganzen 18. Jahrhunderts.

Während man in Frankreich zu dieser Zeit dem Studium der Krebskrankheit große Aufmerksamkeit schenkte, und das Problem durch

<sup>1)</sup> Benutzt wurde von mir die deutsche, bei Haude u. Spener in Berlin 1763 erschienene Ausgabe: H. Boerhaaven's kurtze Lehr-Sätze von Erkennung und Heilung der Krankheiten etc. (487 S. 8°).

<sup>2)</sup> Ausgabe von J. Kraft, Ulm 1838 (2 Bde., 370 u. 454 S.). Opera omnia ed. Kühn, 1827. Opera omnia ed. Greenhill, London 1844. Opera medica, Genesvæ 1757 2 Bde., Bd. I 721 S., Bd. II 496 S.). Med. Werke übers. von Mastalir, Wien 1786 2 Bde., 458 u. 706 S.).

die Arbeiten eines Louis, Le Dran, Peyrilhe zu einem gewissen, wenn auch negativen Abschluß gebracht worden war, sah es in Deutschland mit dem ganzen Stand der Medizin überhaupt recht böse aus. Erst durch die Gründung der Universitäten Halle (1694) und Göttingen (1734) kam ein frischer Zug in das Studium der Medizin hinein.

Während in Frankreich das Cartesianische System alle Arbeiten, die dem Krebsstudium gewidmet waren, beherrschte, stand die deutsche Medizin unter dem Druck einer großen Zahl von Systemen, die jeden Fortschritt in der Krebsfrage hinderten.

Fast alle deutschen Forscher standen unter dem Einfluß des einen oder des anderen Systems, und wir müssen an dieser Stelle die bekanntesten Systeme in kurzen Umrissen erörtern, um die Arbeiten richtig beurteilen zu können, die aus dieser Zeit stammen.

Wir haben schon oben (S. 53) erörtert, welchen Einfluß das Helmont'sche System auf die Lehre von der Krebskrankheit gehabt hat. Auf den Irrtümern eines Helmont bauten die deutschen Mediziner weiter, und im Jahre 1660 stellte

### **Sylvius de la Boe<sup>1)</sup>**

sein System, auf dem Ferment und der Säure des Helmont beruhend, auf. Nach diesem System ist der menschliche Körper ein chemisches Laboratorium; alles dreht sich um Alkali und Säuren.

Die Gärung ist die Hauptursache aller Funktionen; die Bewegung des Blutes geschieht durch das Aufbrausen des Laugensalzes in der Leber und der Säure des Speichels. Alle Krankheiten entstehen durch übermäßige Schärfe, resp. Säuren, und infolge des Kampfes zwischen Alkali und Säuren wird der Mensch krank.

Dieses, auf roher, chemischer Grundlage basierte System beherrschte lange Zeit die Medizin, besonders in Deutschland.

Auch bei der Krebskrankheit spielte die Frage eine große Rolle, ob ein Alkali oder eine Säure die Ursache dieser Krankheit wäre, und die folgenden Bearbeiter des Krebsproblems versuchten vergeblich diese angebliche Hauptursache zu lösen.

Einer der Hauptvertreter dieses Sylvius'schen Systems in Deutschland war der große Gelehrte und ausgezeichnete Praktiker

### **Michael Ettmüller.<sup>2)</sup>**

In dem uns hinterlassenen, umfangreichen Werke,<sup>3)</sup> welches allerdings zum großen Teil aus Vorlesungen besteht, die von seinen Schülern veröffentlicht wurden, spricht Ettmüller sich über den Krebs folgendermaßen aus:

„Scirrhus<sup>4)</sup> est tumor durus et indolens et loco immobilis natus ex Coagulatione aut sanguinis . . . oder aus chylus crudus et viscidus mit Blut vermischt.“

<sup>1)</sup> Geboren 1614, gestorben 1672 in Leyden (Entdecker der Fossa Sylvii!). *Praxeos medicae idea nova*, libri IV. Amsterdam 1674.

<sup>2)</sup> Geboren 1644 in Leipzig, 1681 Professor der Botanik, dann der Chirurgie daselbst, gestorben 1683.

<sup>3)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Michaelis Ettmüller . . . Phil. et Med. D. Lipsiensi Prof. publ. . . . Opera omnia cum Praefatione D. Georgii Franci. Francofurti ad Moenum 1688. 3 Fol.-Bde. Bd. I 718 Fol.-S., Bd. II 628 Fol.-S., Bd. III 270 Fol.-S.

<sup>4)</sup> Bd. I, S. 663.

Wie ein Scirrhus entsteht, beschreibt Ettmüller folgendermaßen:

„Chylus viscidus transit per poros partium in specie viscerum haeret successive congeritur et coacervatur idque coagulatur in talem scirrhum auctore acido praeter naturali aut nimio aut fixo aut austero (säuerlich) aut alio simili modo vitiato.“

Der „Cancer ulceratus“<sup>1)</sup> est tumor plane singularis ac omnino sui generis!“ Er beschreibt dann klinisch, wie aus einem harten Knötchen (Tuberculum) sich allmählich der ulcerierte Cancer bildet.

Sitz: „Cereberrimae mammae et post mammas etiam loca glandulosa alia.“

Den Krebs des Gesichts bezeichnet Ettmüller als „Noli me tangere“.

Als indirekte Ursache sieht er, wie üblich, die Suppressio mensium et haemorrhoid. an.

Die direkte Causa aber ist ein „Acidum volatile insigniter corrosivum de natura quasi arsenicali.“

Dieses Acidum bleibt so lange verborgen, bis es „Irritatione effervescit.“

Der Cancer ist nach dieser Theorie deshalb auch heilbar, und zwar durch ein „Alkali sulphureum.“

Der Cancer occultus, der dadurch entsteht, daß die Acria die Poren verstopfen, so daß der Chylus nicht heraus kann, ist durch Refrigerantia, wie Solanum, Cicuta und Stercus humanum(!) äußerlich angewendet und innerlich durch Purgantien aus Helleborus heilbar.

Neben dem Sylvius'schen System war es hauptsächlich das System von

### Georg Ernst Stahl,<sup>2)</sup>

welches in Deutschland alle medizinischen Arbeiten beeinflusste, ein System, das auf metaphysischer Grundlage aufgebaut war (wie bei den Pneumatikern und Helmont).

Die Anima ist das Wichtigste, sie erhält den ganzen Körper gesund, die tote Materie wird von ihr beseelt. Stahl's Lehre vom Phlogiston, dem wesentlichen Bestandteil des Körpers, der beim Verbrennen der Metalle abgeschieden wird, hat auf die Chemie großen Einfluß gehabt.

Einen hervorragenden Faktor in diesem System bildet ferner die Plethora mit ihren Folgen, nämlich der Stockung und Verdickung des Blutes; reguliert wird dieselbe von der Anima durch die Blutflüsse.

Diese Stahl'sche Stasis spielt in der deutschen Pathologie, auch bei der Krebsforschung, eine große Rolle. Wir können natürlich an dieser Stelle dieses System nur ganz kurz skizzieren und nur insoweit erörtern, als es für die Lehre von der Krebskrankheit von Bedeutung ist.

Der Theorie entsprechend war auch die Therapie.

Die Heilkraft der Natur (Anima) sucht die schädlichen Stoffe auszuscheiden. (Stahl hielt schon damals das Fieber für einen Heil-

<sup>1)</sup> Bd. I. S. 664.

<sup>2)</sup> Professor in Halle und Berlin (1660—1734). Cfr. auch G. E. Stahl's „Theorie der Heilkunde, dargestellt von W. Ruf. Halle 1802.



vorgang in der Natur und riet davon ab, dasselbe zu unterdrücken.) Unterstützung dieser Heilkraft seitens des Arztes durch ausleerende Mittel und Aderlässe bildet eine Hauptaufgabe der Therapie.

Mit der Krebskrankheit speziell hat sich Stahl nicht weiter beschäftigt.<sup>1)</sup>

Das dritte System endlich, welches in Deutschland auf die medizinische Forschung von großem Einfluß war, war das von

**Friedrich Hoffmann<sup>2)</sup> (1718).**

Im Gegensatz zu Stahl fand er in der Mechanik die sicherste Grundlage für sein System. Der Körper besteht aus Fasern, die mit einem Tonus versehen sind, d. h. die Fähigkeit besitzen, sich zusammenzuziehen und zu erschlaffen. Der normale Tonus wird vom Nervenäther beeinflusst. Dieser beherrscht auch das Leben, welches in Bewegung besteht. Die Bewegung schützt den Körper vor Fäulnis. Eine Störung der Bewegung ruft Krankheit hervor, die zunächst auf die festen Teile einwirkt! Krampf und Atonie sind die Haupterscheinungen, und auf diesen beiden Faktoren beruhen alle Krankheiten.

Die Säfte des Körpers spielen in diesem System nur eine untergeordnete, die Stahl'sche Anima gar keine Rolle.

Hoffmann's Therapie war eine rationell-empirische; außer der expektativ-diätetischen Methode wandte er Antispasmodica und Sedativa, Tonica und Roborantia, Alterantia und Evacuantia an. Sein Liquor anodynus (Spirit. aethereus) und Balsam. vitae sind noch heute im Gebrauch.

Das Hoffmann'sche System fand zunächst unter den Zeitgenossen wegen seiner Einfachheit mehr Eingang als das komplizierte Stahl'sche System, das an die Denkkraft größere Anforderungen stellte.

Das Hoffmann'sche System besteht aus einer Vermischung von Cartesianischen, mechanischen und chemischen Grundsätzen; seinen Glaubenssatz entwickelt Hoffmann bei der Abhandlung über Krampf und Atonie<sup>3)</sup> folgendermaßen:

„Itaque hinc universa pathologia longe rectius ac facilius ex vitio motuum microcosmicorum in solidis quam ex variis affectionibus vitiosorum humorum deduci atque explicari possit, adeoque omnis generis aegritudines internae ad praeternaturales generis nervosi affectiones sunt referendae.“

Ich möchte hier gleich die Ansichten Hoffmann's über den Krebs selbst anführen.<sup>4)</sup>

Auch er unterscheidet einen Cancer occultus und apertus. Den ersteren definiert er folgendermaßen:

<sup>1)</sup> Nur in seiner Theoria medica vera p. 1315 gibt Stahl als Ursache des Cancers eine faulige Materie an: „Corruptio ista ratione consistentiae suae est, ut optime monent veteres neque simpliciter corrosiva nec etiam simpliciter putredinosa, sed de utroque participans nequaquam autem neque purulenta nec etiam leniens et simplicius ulcerosa, sed omnino valde acris manifestius acido salina ut instrumenta metallica corrodant. (Zitiert aus der Dissert. von Gmelin und Gärtner. Cfr. S. 73 Anmerk.)

<sup>2)</sup> Geboren 1660, gestorben 1742. Professor in Halle und Leibarzt des preußischen Königs.

<sup>3)</sup> Benutzt wurde von mir folgende Ausgabe: Friderici Hoffmannii. Opera omnia. 6 Fol.-Bde. Mit Porträt und Biographie. Gen evae apud Fratres de Tournes 1740. Cfr. T. III, § 1, cap. 4.

<sup>4)</sup> Bd. III, S. 443.

„Cancer occultus nihil aliud quam humores scirrhusi duri in putridam corrosivam corruptionem partis solidae quam occupant abeuntes et plerumque lethales.“

In Erscheinung tritt er durch „Sanguine in vasis coagulato per cutim transparente colorem prorsus lividum induit“.

Die Symptome bestehen in Abmagerung und einer Febris hectica; letztere wird verursacht durch „vaporibus putridis per poros et vasa venosa resorptis fluidum tam sanguineum, quam nervosum tenuissimum et purissimum inficitur“. Die Mammae werden deshalb besonders häufig vom Krebs befallen, weil daselbst viele enge Kanäle, Blut und Lymphgefäße sich befinden, und weil deshalb hier leicht eine Stasis eintreten kann.

Als Aetiologie führt er, wie althergebracht, die Suppressio mensuum und psychische Depressionen an, die am meisten geeignet sind, das Blut einzudicken.

Die Ursache des offenen Krebses<sup>1)</sup> ist eine Entzündung, welche durch die Suppressio der Sekrete und falsche Ernährung hervorgerufen wird.

Hoffmann ist Anhänger der Hereditätslehre und führt mehrere Beispiele von familiären Krebserkrankungen an.

Von einzelnen Organen beschreibt er besonders den Zungenkrebs,<sup>2)</sup> den er dadurch entstehen läßt, „quod a dyscrasia humorum scorbutica ob cohibitam podagram ad linguam veluti concentrata primam traxit originem“. (Er empfiehlt übrigens gegen Zungenkrebs sehr angelegentlich die innerliche Anwendung von Serum lactis.)

Die Prognosis des Scirrhus<sup>3)</sup> richtet sich nach folgenden Gesichtspunkten:

„Scirrhus quo cordis est proximior et quo majora habet vasa arteriosa eo plus est periculi ne in cancerum abeat.“

Die Behandlung bestand, seiner Theorie gemäß, in Aderlaß und Purgantien. Außer vielen Salben (auch Terpentin und Perusalbe) wandte er besonders häufig das Barbettesche Pflaster an (aus Seife, Kampfer, Ol. Hyoscyam. bestehend), außerdem bei offenem Cancer Ausspülungen nach der Methode von Valleriola, mit einer Flüssigkeit, bestehend aus Decoct. Ligni sancti und Aristolochia longa, Absynth, Thuis und Rotwein.

Die Operation ließ er nur dann ausführen, wenn die Kräfte des Patienten noch gut waren.

Alle Autoren, welche in Deutschland über den Krebs arbeiteten, standen unter dem Einfluß des einen oder anderen Systems, oder kombinierten sich aus den verschiedenen Systemen ein eigenes.

Große Fortschritte sind deshalb in Deutschland nicht zu verzeichnen, und wir können in folgendem nur einzelne Autoren, die sich mit der Krebsfrage speziell beschäftigten, herausgreifen, um zu zeigen, welche Ansichten in Deutschland im 17. und 18. Jahrhundert über den Krebs herrschten.

Alle Krebsforschungen drehten sich hier um die Frage: handelt es sich um eine alkalische Materie, oder um eine Säure, liegt eine Stasis oder sonstige Blutanomalie der Krebskrankheit zugrunde?

<sup>1)</sup> § 18.

<sup>2)</sup> Bd. IV, S. 91.

<sup>3)</sup> Bd. III, § 26.

Wenn auch Stahl selbst sich wenig mit dem Krebse beschäftigt hat, so sind doch unter seiner Leitung einige Dissertationen veröffentlicht worden, die sich speziell mit der Krebslehre beschäftigten.

Ich führe hier z. B. die im Jahre 1705 erschienene Dissertation von Martin Schumacher<sup>1)</sup> an. Definition und Einleitung des Cancers, wie bei den Alten unter Zitierung der betreffenden Stellen.

Ueber die Kontagiosität spricht sich Schumacher folgendermaßen aus:

„Contagiosum etiam esse cancrum persuadent plures observationes. Non tamen adeo vehemens hoc est nedum praepotens nisi in loca ad illud recipiendum proportionata et insuper in jam factum continui solutionem incidat“ (S. 10).

Die Pathologie des Krebses beruht in der Stasis, die durch ein Ferment bedingt wird. Gelegenheitsursachen sind: Contusio und Milchgerinnung.

„Der Cancer lebt und muß getötet werden durch Entziehung der Nahrung.“

Die Behandlung war die übliche: Purgantien, Diuretica, Hyoscyamus.

Außerlich wurden bei ulceriertem Cancer Umschläge mit Kampferwein gemacht, außerdem eine Rußsalbe angewendet.

Als Spezifikum war der Solanum furiosum (Nachtschatten) sehr beliebt.

Wir kommen später noch, wenn wir die Behandlung des Krebses im Zusammenhang erörtern werden, auf die verschiedenen Kurmethoden zurück.

Etwa 40 Jahre später erschien das vielgelesene und verbreitete Compendium eines der angesehensten deutschen Lehrer in der Chirurgie, eines Mannes, der gründliche anatomische Kenntnisse mit praktischer Erfahrung verband, ich meine das Werk von

### Laurentius Heister.<sup>2)</sup>

Obwohl ein Gegner der Stahl'schen Theorie, weil diese anatomische Kenntnisse nicht für nötig erachtete, steckte doch Heister in bezug auf die Lehre vom Krebse tief in den Anschauungen der damals herrschenden Systeme, auch des Stahl'schen.

Vom Scirrhus heißt es:<sup>3)</sup>

„Ein Scirrhus wird genannt eine harte, unschmerzhaftte Geschwulst, welche in allen Teilen des Leibes, sonderlich aber in den Drüsen zu entstehen pfleget und hat vornemlich zur Ursache eine Stockung und Vertrocknung des Geblüts in den verhärteten Teilen.“ Der Scirrhus kann überall entstehen als Folge der Entzündung, auch im Innern des Körpers.

Die Therapie des Scirrhus bestand in der Anwendung zerteilender Pflaster (Gummi ammoniacum!).

<sup>1)</sup> Disputatio sollemnis medica de Cancro. I. D. von Martin Schumacher, sub praesidio von Georg Ernst Stahl. Halae 1705.

<sup>2)</sup> Geboren 1683, gestorben 1758. In Altdorf und Helmstädt wirkend. Ich benutzte folgende Ausgabe: D. Laurentii Heister's Chirurgie (mit 38 Kupfertafeln und Bildnis). 1078 S. 8°. Nürnberg 1747 (bei Johann Adam Stein). Die erste Auflage erschien in lateinischer, die anderen in deutscher Sprache.

<sup>3)</sup> S. 315, Kap. 16.

Der Krebs <sup>1)</sup> entsteht, „wenn ein Scirrhus weder resolvirt noch in Ruhe kan erhalten werden, so werden dieselben endlich entweder von selbst oder durch üble Cur oder Diät böartig, das ist schmerzhaft und entzündet, in welchem Stande man es anfängt Krebs oder Carcinoma, auch Cancer zu nennen; wobey oft die dabey liegenden Adern dicke aufschwellen und sich gleichsam, wie die Füße eines Krebses ausdehnen, also wovon dieser Affect seinen Namen bekommen hat.“

Also auch Heister huldigt den üblichen Anschauungen, ohne uns etwas Neues zu bringen.

Ursache des Krebses ist, wie beim Scirrhus, heißes Geblüt (durch Essen scharfer Sachen).

Heister war ein kühner Operateur und scheute sich nicht, z. B. bei Mammacarcinom selbst den M. pectoralis <sup>2)</sup> wegzuschneiden.

Von inneren Mitteln hielt er nicht viel. Bemerkenswert ist noch, daß wir bei Heister zum erstenmal Spuren einer Statistik <sup>3)</sup> begegnen, so will er z. B. gefunden haben, daß Nonnen und Unverheirathete öfters an Mammacarcinom erkranken als Verheirathete.

Welche Ansichten über den Krebs bei den allgemein praktischen Aerzten in Deutschland zu dieser Zeit herrschten, möchte ich an folgenden zwei Beispielen zeigen:

Dr. L. G. Klein <sup>4)</sup> sagt über den Krebs in seinem „Wegweiser am Krankenbett“ <sup>5)</sup> folgendes (S. 43):

„Jede Drüse kann krebsicht werden. . . . Je größer die Härte, je mehr die Gefahr. Wo schon angelaufene bläulichte Venen bemerkt werden, ist mit Medicamenten nichts auszurichten.“

Die Prognose richtet sich danach: Je näher ein Scirrhus dem Herzen ist und je größere Schlagadern er hat, desto mehr ist sein Uebergang in Krebs zu fürchten. (Cfr. auch die Ansicht von Fr. Hoffmann, S. 71.)

„Der Krebs steckt im allgemeinen nicht an, sondern nur solche erkranken, welche die Disposition dazu haben.“

Ein anderer hervorragender Arzt aus dieser Zeit, J. Allen, spricht sich in seinem Werke <sup>6)</sup> vollständig im Ettmüller'schen Sinne (cfr. S. 68) über den Krebs aus, beschreibt dann ferner das „Noli me tangere“ und den Lupus, hält aber beide Affektionen für krebssiger Natur. Bei der Therapie schreibt er dem Ol. Stercoris humani eine große Wirkung zu.

Zu derselben Zeit, in welcher in Frankreich der ausgezeichnete Artikel von Le Dran erschien (1757), sehen wir, wie in Deutschland die Lehre von der Krebskrankheit noch am Althergebrachten hängt,

<sup>1)</sup> Kap. 17.

<sup>2)</sup> S. 668.

<sup>3)</sup> S. 325.

<sup>4)</sup> Geboren 1716, gestorben 1756 zu Sundringen bei Oehringen, Arzt in Erbach, dessen Hauptwerk war: *Interpres clinicus sive de morbor. indole exitu in sanitatem metachemismo etc.* Frankfurt und Leipzig bei J. Fleischer, 1753.

<sup>5)</sup> Erschienen in der Med. Handbibliothek zu Gotha 1728. Von diesem groß angelegten Werk, welches ein Exzerpt aus den Werken der bedeutendsten Schriftsteller des 18. Jahrhunderts bringen wollte, sind leider nur 2 Bände erschienen.

<sup>6)</sup> *Synopsis Universae medicinae etc.* Francofurti et Lipsiae 1753. 655 S., Kap. XII, Art. 67.

und wie sich die ganze Frage darum dreht, ob die *Materia peccans* des Krebses ein Alkali, oder eine Säure sei.

Bezeichnend für diesen Standpunkt sind wiederum verschiedene, aus dieser Zeit herrührende Doktordissertationen, welche die Ansichten der hervorragendsten Lehrer wiedergeben, die sich mit dem Krebs speziell selbst nicht beschäftigt haben. Von diesen Arbeiten will ich hier nur die Dissertationen von Gmelin und Gärtner<sup>1)</sup> erwähnen.

Beide Autoren unterscheiden immer noch einen *Scirrhus exquisitus* und *non exquisitus* und behaupten, daß derselbe, wenn er schlecht behandelt wird, in *Cancer* übergeht.

Als indirekte Ursache machen die Autoren Diätfehler verantwortlich, die die Humores dick machen, ferner Gemütsstimmungen und die Unterdrückung von Sekreten.

Die nächste Ursache aber ist die Verstopfung und Verhärtung des Saftes in der Drüse.

Bei der Therapie ist es nun wichtig, zu entscheiden, ob die Verstopfung in den zuführenden, oder sezernierenden Gefäßen der Drüse entstanden ist.

Im ersten Falle ist die Verstopfung durch die „*unda a tergo premens*“ zu beseitigen, im zweiten Falle ist die Prognosis ungünstig.

Nun kommt aber die Hauptfrage in der Krebslehre: Welcher Art ist die *Materia peccans*, ist sie sauer oder alkalisch?

Da werden nun eine Reihe Autoren angeführt, die sich bald für das eine, bald für das andere Prinzip entscheiden.

Berchermann z. B. (Abhandlung vom Krebs, p. 28) behauptet, „daß der Krebs in denen glandulen oder anderen lymphatischen Gefäßen von einer sauer und korrosivisch gewordenen *lymphä* herührend, entweder ein verborgenes oder offenes, um sich fressendes Geschwür sei“, während Heuermann (in den abhandlungen chirurgischer Operationen, p. 299) „eine alkalisch scharfe materie, die zuletzt um sich frißt, die Haut durchfrißt und den verborgenen Krebs in einen offenen verwandelt“, verantwortlich macht.

Gmelin und Gärtner entscheiden sich für das alkalische Prinzip und zwar auf Grund der Experimente, die Faget<sup>2)</sup> angestellt hatte.

Der Krebs wurde gekocht und der Extrakt auf Alkali oder Säure untersucht, dabei stellte sich die alkalische Natur dieses Extraktes heraus.

Auf Grund dieses Befundes baute sich auch die Therapie auf.

Gmelin und Gärtner wenden direkt eine antiseptische Methode an und sprechen auch von Antisepticis, nämlich dem Alkohol und dem Sublimat in Verbindung mit Arsenik; dabei wird die Darstellung des Sublimats (Kap. 32) sehr genau beschrieben.

Diese Vereinigung zweier hervorragender Mittel in der Krebstherapie hatte J. H. Pott<sup>3)</sup> empfohlen.

<sup>1)</sup> Philippi Frieder. Gmelin et Achatii Gaertner. *Specifica methodus recentior cancerum sanandi cujus historiam analysimque chemicam et medicam practicam exponit.* Tubingiae 1757. Enthalten in den *Disputationes ad morborum historiam et curationem facientes*; herausgegeben von Albertus Haller. Marci Michael Bousquet et Socior. 1758.

<sup>2)</sup> Mém. de l'Acad. royale de Chirurgie à Paris. Bd. I, S. 377.

<sup>3)</sup> Observat. et animadver. chem. praecipue circa sal commune etc. (Weißer Arsenik mit Sublimat fein verrieben.)

Die Wirkung des Alkohols in der Krebstherapie erklärten sie dadurch, daß der Alkohol die Fäulniß verhütet und die Stasis in Bewegung setzt. Durch Kontraktion der Gefäße des Cancers wird das „Miasma canerosum“ exprimiert und die faulende Lymphe wieder gereinigt.

Das Sublimat hingegen wirkt in sehr verdünnter Dosis mechanisch auf die Drüsen. Durch seine Schwere (Globuli) und seine feine Verteilbarkeit kommt es schnell in die Drüsen, drückt diese wie ein Keil auseinander und befreit sie von der Stasis. Die alkalische Masse wird durch das Sublimat nicht mehr fressend, sondern mild.

Außerdem wandten die Autoren zu Umschlägen den Essig an, den Platner<sup>1)</sup> vielfach empfohlen hatte.<sup>2)</sup>

So verwirrt und phantastisch auch die Pathologie des Krebses lautet, so ist doch anzuerkennen, daß die Autoren in bezug auf die Therapie ein richtiges und wichtiges Prinzip befolgt und sich von der seiner Zeit herrschenden Quacksalberei ferngehalten haben. Insofern haben sich Gmelin und Gärtner ein gewisses Verdienst um die Krebstherapie erworben.

Welcher Wirrwarr in bezug auf die Pathologie des Krebses auch bei den anderen Aerzten zu dieser Zeit in Deutschland herrschte, ersieht man z. B. aus den Schriften des damaligen höchsten Sanitätsbeamten in Preußen,

### Johann Theodor Eller.<sup>3)</sup>

Er sagt über den Krebs folgendes:<sup>4)</sup>

„Eine sehr verhärtete Geschwulst in den glandulösen Teilen unseres Körpers, ohne Inflammation und welche viele Jahre ohne Schmerzen bleiben kann, so insgesamt scirrhus heißt, welche auch öfters in den innerlichen Teilen sich zeigt, als in hepate liene ventriculo utero etc. Wird ein Scirrhus schmerzhaft, so heißt er der verborgene Krebs und Noli me tangere. — inflammiert und exulceriert es aber, so ist ein völliges Carcinoma oder Krebsgeschwür.“

Aetiologisch wird angeführt: die Verstopfung, Austrocknung und Verhärtung der natürlichen Feuchtigkeiten, entweder in den lymphatischen, oder zugleich auch in den Blutgefäßen.

Eller unterscheidet daher auch einen Scirrhus lymphaticus und sanguineus. Werden aber die Knochen von einer scharfen Materie angefressen, so wird der Affekt Caries oder Cancer ossium genannt.

<sup>1)</sup> Inst. chir. rat. p. 164: „Idonea est compositio quae habet acetum, quod argenti spumam excipit et Oleum Rosarum quale vulgo „Linimentum nutritium“ appellant.“

<sup>2)</sup> Ein solches Essigliniment war z. B. folgendermaßen zusammengesetzt:

Acet. sambuci  $\frac{1}{2}$  Unze  
Aq. Rosar. et Samb. aū libri duo  
Salis ammon.  $\frac{1}{2}$  Drachme  
Spirit. matric. 1 Drachme  
Vitriol. cyprici 5 grain vermisch mit  
Acet. lithargyr. 1 Unze  
Sacch. Saturn.  $\frac{1}{2}$  Scrupel.  
Succi sempervivi major rec. expr. 1 Unze  
Drei Monate lang aufzulegen.

<sup>3)</sup> Geb. 1689, gest. 1760. Preußischer Geheimrat, erster Leibmedicus und Präsident des med. Oberkollegiums. Ich benutzte folgende Ausgabe: Physiologia et Pathologia Medica. Herausgegeben von Joh. Chr. Zimmermann. III. Aufl. Altenburg 1770 (768 S. 8°).

<sup>4)</sup> S. 495.



Man sieht hieraus, welche Konfusion in bezug auf pathologische Prozesse herrschte und wie, trotzdem schon z. B. Ettmüller (cfr. S. 69) den Cancer als „plane singularis ac omnino sui generis“ bezeichnet hatte, die bedeutendsten Aerzte in Deutschland doch noch eine gewöhnliche Caries als Cancer ansahen.

Auch das *Ulcus serpens corneae* wird von Eller (S. 478) als *Cancer corneae* beschrieben.

Eine Einteilung in einen *Scirrhus sanguineus, lymphatico serosum* und *lymphatico seroso sanguinem* finden wir auch in der Dissertation von Gottlieb Tenzer<sup>1)</sup> aus dieser Zeit, während 20 Jahre später A. Schrage<sup>2)</sup> die Säure als Folge der Blutgärung für die Entstehung des Cancers verantwortlich macht und etwa 50 Mittel innerlich empfiehlt, die die Gärung verhindern sollen (z. B. Längensalz etc.).

Von Arbeiten deutscher Autoren aus dem Ende des 18. Jahrhunderts wäre noch die Dissertation von

### Friedrich Ernst Nicolai<sup>3)</sup>

anzuführen, die besonders in bezug auf Literatur sehr gediegen ist, und manche Arbeiten aus jener Zeit anführt, die mir nicht zugänglich waren.<sup>4)</sup>

Nicolai unterscheidet beim *Scirrhus* eine *benigne Art*, „qui in cancerum non transit“ und eine *maligne*, welche in Krebs überzugehen neigt.

Die Mehrzahl der Krebse entsteht aus dem *Scirrhus*, nur die *Parotis* und die *Thyreoidea* können nie krebsig werden.<sup>5)</sup> Weshalb, wird nicht angegeben.

Die Ursache des *Scirrhus* ist eine *Stasis*; die Salze im stagnierenden Blut verursachen eine Bewegung und Uebergang in Cancer, besonders dann, wenn der *Scirrhus* an einem Ort sitzt, der Kontusionen oder Reizen ausgesetzt ist, wie z. B. an der *Mamma*.

Beim *Scirrhus* unterscheidet er eine *genuine, fungöse und scrophulöse Form*.

Den eigentlichen Krebs selbst teilt Nicolai ein in den *Cancer topicus localis*, der meistens durch Trauma entsteht, und heilbar ist, und in den *Cancer universalis*, der durch Blutverderbais hervorgerufen wird und unheilbar ist.

Nicolai ist also sowohl Lokalist als auch Anhänger der Diathesenlehre.

Bedeutet diese Einteilung schon einen großen Fortschritt in den Anschauungen eines deutschen Autors über die Krebspathologie, so verfällt derselbe aber bald darauf mit der folgenden Behauptung in das ganze Altertum zurück, indem er einen „*Cancer atrabilis*“ und einen „*Cancer venereus*“ anerkennt; bei ersterem hält er eine „*Materia intra testiculosum plicata acris ex sanguine vel bile nata*“ für die Ursache.

<sup>1)</sup> De cancer, quatuor generibus. J. G. Halle 1782.

<sup>2)</sup> Abhandlung über den Krebs. Augsburg 1782. Entnommen nach A. Wölfler, Arch. f. Klin. Med. Bd. 26, S. 64.

<sup>3)</sup> Dissertation über den Scirrhus und Krebs. Jena 1783.

<sup>4)</sup> In vielen Dissertationen späteren in Zusammenhang mit anderen Literaturangaben von Nicolai.

Bemerkenswert für die Therapie ist noch der äußerliche Gebrauch der Mohrrübe, bei deren Anwendung bekanntlich Peyrilhe (cfr. S. 66) die Kohlensäure in statu nascendi als wirksames Prinzip erkannt hatte; innerlich wandte Nicolai Gerstensaft an, auch wegen der in diesem Getränk enthaltenen Kohlensäure.<sup>1)</sup>

Wir hätten an dieser Stelle am Ende des 18. Jahrhunderts in Deutschland noch kurz eines Mannes zu gedenken, der der Begründer der älteren Wiener Schule wurde, nämlich Gerhard van Swieten. (1704—1772), eines Schülers von Boerhaave, der für die Entwicklung der praktischen Heilkunde in Deutschland von außerordentlicher Bedeutung war, in bezug auf die Krebslehre jedoch nichts Besonderes leistete.

In seinem Lebenswerk, den „Commentarii zu Boerhaave's Aphorismen“, vertrat er auch in bezug auf die Krebskrankheit vollständig die Anschauungen seines Lehrers, und trug viel dazu bei, die humoralpathologische Auffassung in der Pathologie der Krebskrankheit und die Cartesianische Lymphtheorie in Deutschland zu verbreiten.

Erwähnenswert ist noch die ausgezeichnete Monographie von Peter Bierchen.<sup>2)</sup> einem schwedischen Autor, der allgemein von den Autoren seiner Zeit als einer der besten Krebskenner bezeichnet wurde.

Bierchen machte sich unabhängig von den damals herrschenden Theorien und ähnlich, wie seinerzeit Ettmüller, hält er den Krebs für eine Krankheit „sui generis“.

Er machte auch ganz besonders auf die Differentialdiagnose zwischen Skropheln, Lues und Cancer aufmerksam, Krankheiten, die von den Autoren seiner Zeit vielfach verwechselt wurden; er zeigte, wie die skrophulösen Drüsen vereitern und selbst Knochenfraß herbeiführen können, wie dieser Prozeß dem krebsigen wohl ähnlich aussehe, aber doch mit diesem nicht identisch wäre.<sup>3)</sup>

Er differenziert klinisch sehr gut die luetischen Affektionen (weichere Beschaffenheit der Geschwulst, dunkelbraune Farbe, keine Knoten und Ritze, Gleichmäßigkeit der Zerstörung etc.) und weist nach, daß diese Affektionen durch Quecksilber zu heilen wären, und daß die angeblichen Heilungen des Cancer durch Hg auf Irrtum in der Diagnose beruhten.

Auch die Art der Therapie und der Prophylaxe unterscheidet sich vorteilhaft von den Anschauungen der damaligen Zeit, und werden wir noch späterhin Gelegenheit haben, auf dieselbe zurückzukommen.

Bevor wir nun die Krebstheorien weiter erörtern, die während

<sup>1)</sup> Ob ihm die bedeutenden Arbeiten der Franzosen Le Drän und Peyrilhe bekannt waren, ist nicht ersichtlich, da er sie nirgends anführt.

<sup>2)</sup> Abhandlungen von den wahren Kennzeichen der Krebschäden. Aus dem Schwedischen übersetzt von Adolf Murry. Göttingen 1775. Mir ist die Schrift leider nicht zugänglich gewesen; ich mußte mich auf Auszüge beschränken, die ich besonders in folgenden Schriften fand: D. Johann Valentin Müller: Abh. von der Drüsenverhärtung, besonders der Brüste, Leipzig 1784 und Ernst Friedrich August Baumann, prakt. Arzt in Leipzig: Ueber den Krebs im allgemeinen nebst Anzeige eines sehr wirksamen, bisher geheim gehaltenen Mittels gegen den Lippen- und Gesichtskrebs, Leipzig 1817.

<sup>3)</sup> Ein sehr berühmter Arzt z. B. Joh. Zach. Platner beschrieb in seiner Inst. Chir. T. I § 257 skrophulöse Geschwüre als krebsige. (Cfr. auch S. 75.)



des 17. u. 18. Jahrhunderts längere Zeit Geltung hatten und einen größeren Anklang bei den Aerzten fanden, müssen wir an dieser Stelle noch einiger Theorien gedenken, die schnell wieder von der Bildfläche verschwanden und nur ein historisches Interesse beanspruchen.

So erwähnt z. B. Schumacher,<sup>1)</sup> daß O. Justamond die Entstehung des Krebses darauf zurückführt, daß Insekten oder Insektenkeime aus der Luft von den Lymphgefäßen aufgenommen würden. Der Arsenik wäre deshalb gegen Krebs ein gutes Mittel, weil er diese Insekten abtötet.

Jos. Adams<sup>2)</sup> behauptete, daß der Krebs aus Hydatiden bestünde, die in der scirrösen Drüse gebildet werden, und mit einer Feuchtigkeit eigentümlicher Natur angefüllt wären. Beim Wachsen dieser Hydatiden wird die Haut auseinandergedrängt, daher entstünden die umgebogenen Ränder.

Adams unterscheidet 1. eine gewöhnliche Hydatide (wässerig-blutiger Inhalt, feste Wände), 2. eine gelatinöse Hydatide, — dies wäre die echte, die die fungöse Masse hervorruft, und eine Bluthydatide.

Diese Theorie fand noch in späteren Jahren bis ins erste Drittel des 19. Jahrhunderts Anhänger, besonders in Frankreich.

Andere Schriftsteller wieder hielten den Krebs als solchen für einen Parasiten.

Carmichael<sup>3)</sup> z. B. hielt den Krebs für einen animalischen Schwamm mit unabhängiger Vitalität, andere wieder glaubten, daß ein Gas die Ursache des Krebses sei.

Adair Crawford<sup>4)</sup> hielt z. B. für die Ursache des Krebses den Schwefelwasserstoff, der sich mit dem Ammoniak vereinigte, während

Christian Gottlieb Whistling<sup>5)</sup> das Oxygenium (Sauerstoff) im Blut dafür verantwortlich machte. Der Sauerstoff ist das fressende Agens, koaguliert das Blut, das Alkali macht er flüssig. Den Beweis dafür fand Whistling darin, daß Krebsjauche blaues Zuckerpapier rot färbte.

### Die Lehre von der Krebskrankheit in England während des 17. und 18. Jahrhunderts.

Von England gingen besonders am Ende des 18. Jahrhunderts Anregungen aus, die befruchtend auf die Krebsforschung wirkten. Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts kann man den Stand der Krebslehre in England in 3 Epochen einteilen.

Bis zur Mitte des 18. Jahrhunderts stand die Krebsforschung

<sup>1)</sup> l. c. Cfr. S. 71 Anm.

<sup>2)</sup> Bemerkungen über Krankheitsgifte etc., Breslau 1796, und Observations on the cancerous breast, London 1801.

<sup>3)</sup> In Edinburgh (1774--1849) Essai on Carb. of Iron in Cancer. London 1806.

<sup>4)</sup> Experiments and observations on the nature of Cancer. London 1790.

<sup>5)</sup> Vetter und neuere Kurmethode des offenen Krebses samt einem neuen innerlichen und äußerlichen zuverlässigen Mittel dagegen etc. Altenburg 1796. (König Friedrich Wilhelm von Preußen gewidmet.) Wir kommen auf diesen Autor noch später zurück.

unter dem Einfluß der Cartesianischen Lymphtheorie. Die zweite Epoche wird charakterisiert durch die Hunter'sche Lymphtheorie (1786). Die dritte Epoche, Anfang des 19. Jahrhunderts, bedeutete den Uebergang von der Humoralpathologie zur Solidarpathologie in der Krebs-theorie.

Während der ersten Epoche, also noch im Bann der Cartesianischen Lymphtheorie, wirkte in Edinburgh einer der ausgezeichnetsten Aerzte und einer der besten Kenner der Krebskrankheiten, nämlich Alexander Monro.<sup>1)</sup> *primus*

Die Lymphe, die mit den Drüsen und dem Zellgewebe in fortlaufendem Konnex steht, hielt Monro für die materielle Ursache des Cancers, sobald sie sich an irgend einem Ort, z. B. in der Mamma anhäuft, daneben glaubt er aber auch, daß die Nerven häufig den Cancer verursachten.

Großen Einfluß übte Monro jedoch auf die Krebstherapie aus, indem er ein großer Gegner der operativen Methode war, und die operative Tätigkeit in der Krebskrankheit bei seinen Zeitgenossen in Mißkredit brachte.

Dabei ging er von der Theorie aus, daß es z. B. beim Mammakrebs zwei Arten von Cancer gäbe; der aus der Diathese entstehende wäre inoperabel; denn von 60 Operierten hat er nur zwei Kranke zwei Jahre lang rezidivfrei bleiben sehen, während bei den anderen entweder an demselben, oder an einem entfernteren Ort der Krebs um so lebhafter wieder wuchs. Der durch lokale Ursachen entstehende Krebs aber wäre operabel. Bei der Bedeutung, die Monro unter seinen Zeitgenossen hatte, war infolgedessen die Operation bei Krebs lange Zeit verpönt.

Eine Zierde derselben Universität, an der Monro wirkte, war um diese Zeit auch W. Cullen,<sup>2)</sup> der aber im Gegensatz zu Monro ein Gegner der Humoralpathologie war, und ein der Hoffmann'schen Lehre sehr ähnliches System begründete, das lange Zeit großen Ruf genoß.

Cullen führte alle physiologischen und pathologischen Vorgänge auf ein vom Nervensystem ausgehendes Agens zurück.

Für die Lehre von der Krebskrankheit ist Cullen insofern von Bedeutung, als er eine neue Einteilung der Geschwülste aufstellte.<sup>3)</sup>

1. Oel- oder Fettgeschwülste (Adipose Swellings),
2. Luftgeschwülste (Flatulent Swellings. Pneumatosi, Emphysem),
3. wässerige Geschwülste (Hydrops),
4. Krebsgeschwülste.

Ferner weist er nach, daß das, was man bisher als Melaena be-

<sup>1)</sup> Es existierten 3 berühmte Aerzte dieses Namens, Vater, Sohn und Enkel. Unser Autor ist der älteste, geboren 1697, 1720 Professor in Edinburgh, gestorben 1767. Ich benutzte folgende Ausgabe seiner Werke: The works of Alexander Monro, published by His Son Alexander Monro to which is prefixed the life of the Author mit Bildnis und vielen Abbildungen). Edinburgh 1781, und die Abhandlungen in: Die medizinischen Versuche und Bemerkungen, welche von einer Gesellschaft von Aerzten in Edinburgh durchgesehen und herausgegeben wurden. Aus dem Englischen. Altenburg 1752. Besonders Bd. V, Teil I, Art. 32.

<sup>2)</sup> 1712—90.

<sup>3)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: William Cullen's Anfangsgründe der praktischen Arzneykunst. 2. Ausgabe (ins Deutsche übersetzt). Leipzig 1789. (4 Bde.) Bd. 4, S. 112.

zeichnete, nicht von der schwarzen Galle, sondern von einer venösen Hämorrhagie herrühre.<sup>1</sup>

(Boerhaave z. B. glaubte noch an die schwarzgallichte Materie in den Adern.

Bei Verhärtung des unteren Magenmunds nämlich nähmen die Materie und der Magensaft infolge Stockung braune Farbe an, daher käme das schwarze Erbrechen bei Magenkrebs.

Cullen gibt hier also als der erste Autor eine Erklärung für das auffallendste Krankheitssymptom beim Magenkrebs.

## Die Hunter'sche Lymphtheorie.

1786.)

Während bisher die Cartesianische Lehre alle Arbeiten über den Krebs beeinflusste, war der geniale und um die Medizin sehr verdiente John Hunter<sup>2</sup>, der erste, der es versuchte, dieses Joch abzuschütteln und die Krebsforschung in neue Bahnen zu lenken.

Er bemühte sich, auf die Bacon'sche Methode sich stützend, alle Raisonsnements in der Krebsfrage zu beseitigen und auf Grund gut beobachteter Erscheinungen seine Theorie aufzustellen.

Er führte in die Wissenschaft die sog. „lymph coagulating“ ein.

Aber zwischen der Cartesianischen und Hunter'schen Lymphe bestand ein großer Unterschied: die erstere war eine inaktive, in den Gefäßen befindliche Substanz, die nur physikalischen Gesetzen folgt, und sich durch Obstruktion und Extravasation anhäuft und nicht durch Sekretion, während die Hunter'sche Lymphe aus dem Blut stammt, von den Gefäßen ausgeschwitzt wird und sich nach biologischen Gesetzen organisiert. Das Blut scheidet sich nach Hunter<sup>3</sup> bei der Gerinnung in zwei Substanzen. — in das Blutwasser und in die gerinnbare Lymphe. Den roten Blutkörperchen legte Hunter weiter keine große biologische Bedeutung bei. Diese Lymphe spielte auch bei der Entzündung eine große Rolle.<sup>4</sup>)

Hunter wollte durch seine Theorie beweisen, daß manche Tumoren aus dem ergossenen Blute hervorgehen, daß die Ursache der Krebsbildung aber die „lymph coagulating“ wäre.

Der wesentliche Fortschritt, der in dieser Theorie liegt, ist der, daß Hunter zeigte, daß die Tumoren durch die Tätigkeit des Organismus selbst entstehen, daß sie mit normalen Geweben vergleichbar seien, daß sie leben, wachsen und vom Organismus ernährt werden!

<sup>1</sup> Bd. II, S. 300

<sup>2</sup> Geboren 1728 in Kilbridge bei Glasgow, gestorben 1793 in London (nicht 1794 wie viele Autoren annehmen). Ich benutzte folgende deutsche Ausgabe seiner Werke: „Versuche über das Blut, die Entzündung und die Schußwunden, nebst einer Nachricht von dem Leben des Verfassers“, von Everard Home, deutsch von C. B. G. Hebenstreit, Leipzig 1797. 2 Bde. 8°, Bd. I 346 S., Bd. II 611 S.

<sup>3</sup> Bd. II, S. 37

<sup>4</sup> Bd. II, S. 38



3. Ist der Krebs eine primäre Krankheit, oder können andere Krankheiten in Krebs übergehen?
4. Ist der Krebs erblich?
5. Ist der Krebs ansteckend?
6. Hat der Krebs Beziehungen zu anderen Krankheiten (Skrofeln, Syphilis)?
7. Gibt es ein Stadium, in dem der Krebs nur lokal ist, und hat der Krebs Neigung in anderen Körperteilen dieselben Tumoren hervorzurufen?
8. Einfluß des Klimas und der Umgebung auf die Ausbreitung des Krebses.
9. Gibt es ein prädisponierendes Temperament?
10. Haben Tiere Krebs?

Die anderen 3 Fragen waren von weniger großer Bedeutung. Nur in einer Anmerkung wurde noch die Frage gestellt, ob man aus „Ulceribus cruris inveteratis“ Krebs hat entstehen sehen.

Einen Erfolg hatte dieses Komitee leider nicht zu verzeichnen. Die damalige Zeit hatte für derartige Unternehmungen kein Verständnis, und das Komitee löste sich 4 Jahre später (1806) auf.

Nichtsdestoweniger suchten doch einige englische Forscher, den Anregungen Hunter's folgend, den Krebs rein anatomisch genauer zu erforschen und die einzelnen Formen desselben schärfer voneinander zu trennen; besondere Veranlassung hierzu gab das Studium des

### Weichen Krebses oder Fungus.<sup>1)</sup>

Der erste Autor, der eine vom Cancer anatomisch unterschiedene Geschwulst abtrennte und als besondere bösartige Krankheit genauer beschrieb, war William Hey.<sup>2)</sup>

In seinem Werke,<sup>3)</sup> dessen erste Auflage im Jahre 1803 erschien, beschrieb Hey in ausgezeichnet klinischer Form, gestützt auf eine Reihe genau beobachteter Krankheitsfälle, diesen Tumor als

### Fungus haematodes.

Er verglich die Masse, aus der dieser Tumor bestand, mit dem markigen Teil des Gehirns und schildert ihre Zusammensetzung folgendermaßen:<sup>4)</sup>

„The mass constituting the tumour appears to have been originally formed by an extravasated fluid, which in a short time became

<sup>1)</sup> Bekannt war der weiche Krebs schon seit langer Zeit. Wir finden Notizen über denselben z. B. bei Celsus (de Medicina, lib. V, cap. 28, § 3), Marc Aurel Severinus, De recondita abscessuum natura (lib. VIII, Francof. 1643), Ludw. Heister (Institut chir. Amstel. 1750), L. D. Gendron, Traité des maladies des yeux, Paris 1770, Louis (Mém. de l'Académie royale), Baillie, Anatomie des krankhaften Baues etc. Aus dem Englischen von S. Th. Sömmering. Berlin 1794 (beschreibt den Markschwamm des Hodens als pulpy testicle). (Vfr. auch Abh. über den Markschwamm und die Krankheiten, womit er oft verwechselt wird, mit besonderer Beziehung auf das Auge von Heinrich Wilhelm Edler von Zimmermann. Wien 1832. 71 S., 3 Abbildungen.)

<sup>2)</sup> Ein hervorragender Chirurg am Krankenhaus in Leeds, geboren 1736, gestorben 1819.

<sup>3)</sup> Ich benutzte folgende Ausgabe: Practical Observations in Surgery, illustrated by cases. London 1814. 3. Edit. 8° 577 S.

<sup>4)</sup> Kap. 6, S. 239.

organized“, aber es handelt sich nicht um reines Blut, sondern die Masse ist: „Mixed with a large proportion of lymph“.

Der Einfluß des Lehrers Hunter ist in bezug auf die Entstehung des Tumors nicht zu verkennen. Aber zu den Krebsen direkt rechnet Hey diesen Fungus nicht, wegen seines Blutreichthums und seiner großen Neigung zu Blutungen.

Obwohl im allgemeinen John Burns<sup>1)</sup> in Glasgow als der erste Autor genannt wird, der die Trennung dieses Tumors, den er als „Spongoid inflammation“ bezeichnete, der jedoch nach Burns nur an den unteren Gliedmaßen und dem oberen Teil der Schulter vorkäme, vom Cancer vorgenommen hätte, da seine Schrift schon im Jahre 1800<sup>2)</sup> erschienen wäre, so ist doch, wie wir schon oben nachgewiesen haben, William Hey, obwohl er seine Ansichten erst 3 Jahre später veröffentlichte, der erste Autor, der diesen Tumor eingehend beschrieb, und ihn als Fungus haematodes bezeichnete.

Hey spricht sich selbst über diesen Punkt in seiner Schrift folgendermaßen aus:

„As this a disease which has not hitherto been described by any author with whose writings I am acquainted. I have taken the liberty of calling it Fungus haematodes, a name, as expressive of its character as any I could devise.“

Ganz klar sprachen sich diese beiden Autoren allerdings nicht darüber aus, in welchem Verhältnis der Fungus zum Cancer stände. Eine vollständige Trennung des Fungus haematodes vom Cancer nahm erst im Jahre 1809

### James Wardrop<sup>3)</sup>

vor, wohl der bedeutendste Autor seiner Zeit über den Markschwamm. Seine Monographie über den Fungus haematodes<sup>4)</sup> ist eine hervorragende Arbeit mit zahlreicher Kasuistik und vielen Abbildungen.

Der Fungus unterscheidet sich vom Cancer rein anatomisch durch folgende Kennzeichen:

Der Fungus ist weich, elastisch, schwappt und ist genau begrenzt; durch Zerstörung der Haut entsteht ein Schwamm, nicht wie beim Cancer ein ausgehöhltes Geschwür.

Ferner unterscheidet sich der Fungus vom Cancer durch den Sitz<sup>5)</sup>

„Cancer seems to be confined to very few organs of the body and to a few textures, whereas Fungus haematodes has been detected in parts, where no true scirrhus structure has been ever met with.“

Der Krebs kommt in inneren Organen, wie Leber, Milz, Nieren, Lungen sehr selten vor, der Fungus sehr häufig. Ferner ist der Fungus mehr eine Krankheit des jugendlichen Alters. Wardrop kennt nur einen Fall bei einem 12jährigen Knaben, wo eine Warze in Krebs überging.

<sup>1)</sup> Geboren 1775, gestorben 1850.

<sup>2)</sup> Dissert. on Inflammation. London 1800. Vol. II, p. 302. Die Schrift ist mir nicht zugänglich gewesen.

<sup>3)</sup> Hervorragender Chirurg, geboren 1782, erst in Edinburg, später in London Lehrer der pathol. Anatomie, besonders des Auges, gestorben 1869.

<sup>4)</sup> Observations on fungus haematodes or soft cancer in several of the most important organs of the human body. Edinburgh 1809. 205 S. 8°. (Matthew Baillie gewidmet.)

<sup>5)</sup> S. 187.



Wardrop ist wohl auch einer der ersten Forscher in England, der eine genauere anatomische Beschreibung der Struktur des Scirrhus veröffentlicht hat. Er konnte nachweisen, daß der Scirrhus aus zwei Substanzen besteht; die eine ist hart und fibrös, die andere mehr weich und unorganisiert. Die fibröse Substanz bildet die Hauptmasse und besteht aus Scheidewänden, welche trüb und gewöhnlich blasser sind als der weiche Teil.

Die Scheidewände sind verschieden lang, in verschiedener Richtung angeordnet und bilden unregelmäßige Höhlungen, welche den weichen, kleisterähnlichen Bestandteil enthalten. Wardrop beschreibt schon sehr schön die fächerartige Struktur des Krebses, den Joh. Müller, wie wir sehen werden, späterhin als Carcinoma reticulare s. fasciculatum bezeichnet hat.

Auch beobachtete Wardrop sehr richtig, daß die Auflösung beim Scirrhus zuerst im Zentrum erfolgt.

Die Abtrennung des Fungus haematodes von der echten Krebsgeschwulst, die verschiedenartige Bezeichnung, die dieser Tumorgruppe von anderen Autoren beigelegt wurde, die zweifelhafte Stellung, die der Fungus unter den Geschwülsten einnahm, richtete unter den Forschern in bezug auf die Krebslehre eine große Verwirrung an, die noch bis zur Zeit von Johannes Müller und darüber hinaus anhielt.

So hatte z. B. im Jahre 1804 John Abernethy<sup>1)</sup> auch die Sarkome, eine Bezeichnung, die seit den ältesten Zeiten gebräuchlich war, zuerst genauer präzisiert.

Er unterschied 8 Arten von Sarkomen<sup>2)</sup> (adipöse, pankreatische, cystische, mamillare, tuberkulöse, pulpöse und carcinomatöse); was Hey als „Fungus haematodes“ bezeichnete, nannte Abernethy „Medullary sarcoma“, eine Geschwulst, die er besonders an den unteren Extremitäten und am Testikel beobachtet hatte; andere Autoren wieder, wie A. Monro,<sup>3)</sup> bezeichneten diese Geschwulst als „Milt-like tumour“ (Fischmilchgeschwulst). Laënnec hingegen nannte späterhin diesen Tumor „Encephaloid“ (cfr. S. 91). Young versuchte im Jahre 1815 den Fungus haemat. wieder in die Reihe der Krebse einzureihen, es gelang ihm jedoch nicht.

Die Verwirrung wurde noch größer, als Maunoir (1820) von dem Fungus haematodes den Fungus medullaris (Encephaloid der französischen Schule) trennte, den Fungus haematodes als solchen bestehen ließ und ihn in eine Reihe mit den erektilen Geschwülsten (Aneurysma, Telangektasien etc.) stellte.

Wir müssen auf die Arbeit Maunoir's an dieser Stelle etwas näher eingehen.

Diese Schrift<sup>4)</sup> verdankt ihre Entstehung einer Preisfrage der

<sup>1)</sup> 1764—1831, Prof. in London, tüchtiger Chirurg.

<sup>2)</sup> An Attempt to form a Classification of tumours, London 1804. Mir lagen vor die: Surg. observat. on the Constitutional origin and treatment of local diseases and on Aneurysms. 6. Aufl. 1821. 2 Bde. 8°, 346 resp. 234 S. Bemerkenswert ist noch die Mitteilung von Abernethy, daß er ein großes Medull. Sarkom der Vulva durch Gangrän hatte vernarben sehen. Vol. I, p. 57.

<sup>3)</sup> Der Jüngere (the morbid anatomy of the human gullet, stomach etc.). Edinburgh 1811

<sup>4)</sup> Ich benutzte die deutsche Ausgabe: Abhandlung über den Mark- und Blutschwamm oder Fungus medullaris und haematodes. (Preisgekrönte Arbeit.) Frankfurt a. M. 1820. Von Jean Pierre Maunoir (1768—1861); (tüchtiger Chirurg und Augenarzt in Genf). (Iridektomie!)







Diathese wurden Skrofelsucht, Gicht, Rheuma, vertriebene Hautausschläge etc. angesehen.

Interessant sind die therapeutischen Prinzipien, nach denen der Fungus damals behandelt wurde. Es kam hauptsächlich darauf an, eine Umstimmung hervorzurufen und besonders die Skrofelsucht zu beseitigen. Aeußerlich wurden Kalkwasser und chlorsaure Kalk angewendet, innerlich aber hauptsächlich das Pulv. scrophulosus und antihecticus.<sup>1)</sup>

Welche Verwirrung bei den französischen Autoren in bezug auf den Fungus herrschte, werden wir späterhin im Zusammenhang bei Besprechung der französischen Schule erörtern. !

Jedenfalls gebührt den englischen Autoren das Verdienst, diese wichtige Frage in Fluß gebracht zu haben, wenn auch durch die verschiedenen Auffassungen und Benennungen dieses Tumors eine große Verwirrung bei den Krebsforschern hervorgerufen wurde.

Das Bestreben der englischen Autoren, vom Krebse einige Formen zu trennen, die bisher als Krebs angesehen wurden, aber nicht krebsiger Natur waren, und einige, besonders charakteristische Abarten genauer anatomisch zu untersuchen, machte sich besonders geltend am Ende des 18. Jahrhunderts und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts. Einige bemerkenswerte Tatsachen aus dieser Periode wollen wir hier noch erwähnen.

So beschrieb z. B. im Jahre 1775 Percival Pott<sup>2)</sup> eine besondere Erkrankung des Hodens bei Schornsteinfegern in London, die er für krebsiger Natur hielt. In anderen Ländern war bisher diese Krankheit unbekannt geblieben. Wir werden späterhin noch im Zusammenhang mit dem Teer- und Paraffinkrebs auf diese Erkrankung zurückkommen.

Pott bezeichnete diese Erkrankung als Cancer scroti oder „chimney sweeper“;<sup>3)</sup> die Krankheit beginnt am unteren Ende des Scrotums:

„Where it produces a superficial, painful, ragged, ill-looking fore, with hard and rising edges: the trade call it the *root wart*.“

Die Krankheit war bisher als syphilitisch angesehen und dementsprechend behandelt worden, aber ohne Erfolg.

Als Ursache dieser Erkrankung gibt Pott folgendes an:

„The Disease seems to derive its origin from a lodgment of *root* (Ruß) in the rugae of the Scrotum and at first not to be a disease of the habit.“

Die weitere Trennung einiger Geschwülste von den Krebsgeschwülsten nahm späterhin noch Astley Cooper<sup>4)</sup> im Jahre 1830 vor. Er definierte den Scirrhus kurz als „an excessively hard swelling, intersected by a network of strong fibrous bands“ und trennte scharf die Knorpel- und Knochengeschwülste, die tuberkulösen

<sup>1)</sup> Bestand aus Pulv. bacc. lauri in pane tostar., Cornu cervi usti und Nucis moschatae àà duas Drachmas.. 2mal täglich 1 Messerspitze.

<sup>2)</sup> Bedeutender Chirurg in London, 1713—88.

<sup>3)</sup> Ich benutzte: The surgical works of Percival Pott. 3 Bde. 8°. Bd. I 504 S., Bd. II 532 S., Bd. III 481 S. London 1783. Der Cancer Scroti wird in Bd. III S. 225 beschrieben.

<sup>4)</sup> Berühmter Chirurg in London, 1768—1841. Observat. on the structure and diseases of the testis. 1830. (Zitiert nach Joh. Müller.)

und syphilitischen Hodenaffektionen vom Krebs und ebenso die chronischen Indurationen der Mamma, die bisher als Scirrhus angesehen wurden.

Eine neue Theorie, die sog. Cystentheorie, welche die Entstehung des Cancers und des Markschwammes erklären sollte, stellte im Jahre 1829 Thomas Hodgkin<sup>1)</sup> auf, der behauptete, daß

„The production of cancer is depend on the presence of simple or compound encysted structur.“

Nach Hodgkin entsteht der Cancer aus Cysten, die eine eigene vitale Kraft besitzen. Die ursprünglichen treiben aus ihrem Inneren neue, gestielte Cysten hervor, die zweite Generation liefert auf dieselbe Weise eine dritte und so fort, bis durch diese fortwährende Einschachtelung eine festere Masse gebildet wird. Diese Cystentheorie fand allerdings unter den Zeitgenossen keinen großen Anklang.

Schließlich müssen wir hier noch am Schluß dieser für die Krebsforschung so wichtigen englischen Epoche erwähnen, daß ein englischer Forscher, Everard Home,<sup>2)</sup> als einer der ersten, sich des Mikroskopes bediente, um die feinere anatomische Struktur des Krebses kennen zu lernen. In seinem, mit vielen Kupfertafeln ausgestatteten Werke, bildete er gleichmäßige runde Kügelchen ab, die er jedoch für Lymphkörperchen hielt.

Vor Home hatte allerdings schon ein französischer Forscher Mays<sup>3)</sup> sich des Mikroskops bedient, um die Struktur eines Cancers des Auges zu studieren. Er sagt, daß die Substanz unter dem Mikroskop aussah, „comme le blanc d'un œuf de vanneau (Kiebitz), qu'on aurait fait durcir“.

## Der Stand der Krebsforschung in Frankreich, am Ende des 18. und im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts.

### Erste wissenschaftliche anatomische Grundlage. Bichat's Bindegewebslehre.

Wir haben schon oben<sup>4)</sup> erwähnt, daß in Frankreich mit der Preisarbeit von Peyrilhe und dessen Ausspruch als Endergebnis aller Forschung: „Cette maladie est aussi difficile à définir, qu'à guérir“, ein gewisser Abschluß und damit auch ein Stillstand in der Krebsforschung eingetreten war.

Es mußten erst neue Forschungswege gefunden und eine neue Basis geschaffen werden, auf der man weiter bauen und arbeiten konnte.

<sup>1)</sup> 1798—1866: pathol. Anatom in London. Die Beschreibung dieser Theorie fand ich im Med. chirurgic. Transact. Bd. 15, 1829, II. Teil, S. 265 betitelt: On the anatomical characters of some adventitious structures; nach Angabe anderer Autoren auch in seinem Werke: Morbid Anatom of the serous and mucous membran. Vol. I, p. 251, 1836.

<sup>2)</sup> Anatom in London, 1756—1832. Herausgeber der John Hunter'schen Werke (derselbe, der in diebischer Weise die ausgezeichnete pathol. anat. Sammlung John Hunter's an sich gebracht haben soll!). Seine mikroskop. Beobachtungen finden sich in: A short tract. on the formation of tumours and the peculiarities, that are met with in the structure of those, that have become cancerous. London 1830.

<sup>3)</sup> Mém. de l'Académie royale de Chir. T. V, p. 195.

<sup>4)</sup> S. 63 ff.

Diese Grundlage schaffte nun der leider für die Wissenschaft allzufrüh dahingeschiedene Marie François Xaver Bichat,<sup>1)</sup> der Begründer der allgemeinen Pathologie und der pathologisch-anatomischen Gewebelehre. Er erhob die Heilkunst zu einer exakten, positiven Wissenschaft und suchte die Organstruktur unter Anwendung aller möglichen chemischen und physikalischen Hilfsmittel — mit einziger Ausnahme des Mikroskops — zu erforschen. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die unsterblichen Verdienste Bichat's ausführlich zu erörtern, für unsere Zwecke ist es nur von Wichtigkeit, festzustellen, daß er die krankhaften Vorgänge im Organismus in die Gewebe verlegte, deren er 7, resp. mit Unterabteilungen 14 unterschied.

Wir wie gesehen haben, bemühten sich die englischen Autoren, die Krebsfrage vom grob anatomischen Standpunkt aus zu lösen. Mit Bichat's Gewebelehre beginnt eine neue Aera in der Krebsforschung.

Bichat selbst spricht wiederholt in seinen Werken seine Ansichten auch speziell über den Krebs aus.

Er bekämpfte z. B. die Einteilung des Krebses in einen okkulten und offenen und trat, wie sein Freund und Lehrer Desault,<sup>2)</sup> für die Einheit aller Cancer ein, gleichgültig, ob sie von den Drüsen, der Epidermis oder der Schleimhaut ihren Ausgang nehmen.<sup>3)</sup> Den Sitz aller Gewächse, auch den des Krebses, verlegt er in das „tissu cellulaire“ (Bindegewebe).<sup>4)</sup>

„On peut donc le tissu cellulaire concevoir comme formant la base générale, le parenchym de nutrition de presque toutes ces excroissances. . . . De même toutes les tumeurs sont cellulaires, c'est leur caractère commun.“

Schon damals also, als man noch nichts von dem feineren Bau des Bindegewebes kannte, hielt Bichat dasselbe schon für die Keimstätte aller Tumoren.

Bichat war der erste, der an den Tumoren ein Stroma von einem Parenchym unterschied.<sup>5)</sup>

Die Entstehung dieses Stromas stellt sich Bichat folgendermaßen vor:

Er hält die Tumoren, die, wie das Grundgewebe aus Zellen aufgebaut sind, für Entartungszustände. Das Zellgewebe beginnt zu wuchern, kommt in Berührung mit fremden Stoffen, die es infiltrieren, dann wird es zu einem selbständigen Stroma; also das Stroma entsteht aus einer Bindegewebsentartung, und die Einlagerung ist ein Produkt des Stromas. Diese Bindegewebstheorie Bichat's ist die Grundlage für alle späteren Forschungen in der Krebskrankheit geworden.

Eine genauere pathologische Beschreibung gibt er nun über den Scirrhus und den Cancer in dem Kapitel seiner allgemeinen Pathologie, welches betitelt ist „Tissus accidentels“. <sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Anatom und Physiolog in Paris, 1771—1802.

<sup>2)</sup> Bedeutender Chirurg in Paris (1744—95).

<sup>3)</sup> Œuvres chir. de Desault, rédigées par Bichat. T. III, p. 408, 3. Edit. (Zitiert nach Bougard.)

<sup>4)</sup> Anatomie générale. (Ich benutzte die 4bändige Pariser Ausgabe von 1821. Die erste Auflage erschien 1801). T. I, p. 100 in der Auflage von 1801.

<sup>5)</sup> Nicht Johannes Müller, wie Hansemann angibt. (Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. Berlin 1902. S. 20.)

<sup>6)</sup> Bd. 4, S. 550 der Ausgabe von 1821.

Er beschreibt die Konsistenz des Scirrhus als knorpelhart. „Il crie sous le scalpel.“ Farbe weiß, leicht bläulich. „demi transparent“. Er erweicht und verwandelt sich in eine durchscheinende Masse.

Bichat stellte auch ein besonderes „tissu cancéreuse“ auf; er verstand darunter aber nur den weichen Krebs, den er identisch hielt mit der „matière cérébriforme Laënnec“ (wie wir noch späterhin sehen werden), der Inflammation fongeuse (Burns) und dem sarcome medull. (Abernethy).

Sehr interessant ist auch das, was Bichat über die Gefäße in dem Krebsgewebe sagt: „... leurs parois sont très minces et supportent à peine l'effort de l'injection“. Ueber die Struktur der Krebsmasse hatte er schon eine sehr richtige Vorstellung. Er sagt darüber: „... sont divisées à leur surface en lobes contourés, à peu près, comme ceux du cerveau, un tissu cellulaire très mou remplit l'intervalle de ces lobes“.

Die Ausbreitung des Krebses geht in peripherer Weise vor sich, die Erweichungsmasse hat ein rötliches Aussehen wegen der geplatzten Blutgefäße. Obwohl die Krebssubstanz der Nervensubstanz sehr ähnlich sieht, hält Bichat diese beiden Substanzen doch nicht für identisch, wie es von einigen englischen Autoren geschehen war.

Diese wichtigen Forschungsergebnisse Bichat's, die Entstehung des Tumors aus dem Bindegewebe, die Bestandteile desselben aus einem Stroma und Parenchym, — der lobuläre Bau des Cancers, sind Errungenschaften gewesen, auf denen man als auf einem festen Fundament weiter bauen konnte, während bis dahin von einer brauchbaren anatomischen Basis in der Krebsforschung nicht die Rede sein konnte.

Andererseits aber huldigte Bichat in bezug auf die Pathologie der Anschauung, daß der belebte Organismus von dem an die Materie gebundenen vitalen Prinzip beherrscht wird; — dies Prinzip sowohl im physiologischen wie im pathologischen Zustande zu erforschen, wäre die Hauptaufgabe der Medizin.

Auch bei der Pathologie des Krebses sprach er ähnliche Ansichten aus:

„... Leur caractère propre se tire des substances, que sépare le tissu suivant quelques altérations morbifiques, dont il est le siège, modifiant différemment ses forces vitales, le mettant en rapport avec telle ou telle substance.“

Teils auf diesen reellen, anatomischen Errungenschaften fußend, teils auf dem Boden der damals zeitgemäßen vitalistischen Anschauungen ihres Meisters, bauten die Schüler Bichat's die Heilkunde und auch speziell die Lehre vom Krebse weiter aus. Den Schülern Bichat's genügte nun die bloße Bestimmung von Sitz und Ursache der Krankheit nicht; ihr Hauptstreben ging dahin, die pathologisch-anatomischen Befunde mit den Krankheitserscheinungen in Einklang zu bringen.

Als Begründer dieser Pariser pathologisch-anatomischen Schule gilt wohl allgemein der berühmte Leibarzt Napoleon I., Jean Nicolas Corvisart,<sup>1)</sup> der um die Medizin, besonders um die Patho-

<sup>1)</sup> Geboren 1755, gestorben 1821

logie des Herzens, sich große Verdienste erworben hat. Ueber den Krebs selbst, hat er nur wenige Beobachtungen, speziell über das Carcinom des Pylorus gemacht, dieselben sind jedoch nicht von ihm, sondern von seinen Schülern veröffentlicht worden.

Von weit größerer Bedeutung für die Erforschung des Krebses war der hervorragendste Schüler Bichat's und Anhänger der pathologisch-anatomischen Richtung seines Meisters

### **René Theophile Hyacinth Laënnec,<sup>1)</sup>**

der Reformator der modernen Pathologie. Er legte seine Ansichten und Forschungsergebnisse über den Krebs, hauptsächlich in zwei Artikeln des „Dictionnaire des sciences médicales“ nieder.<sup>2)</sup>

Fußend auf der von Bichat geschaffenen Gewebelehre, nahm Laënnec zum erstenmal eine Einteilung der Geschwülste, nicht, wie bisher üblich, nach grobsinnlich wahrnehmbaren, äußeren Merkmalen vor, sondern nach wissenschaftlichen Prinzipien auf positiver Grundlage. Unter dem bescheidenen Titel: „Note sur l'anatomie pathologique“.<sup>3)</sup> legte er im Dezember 1804 der medizinischen Fakultät zu Paris die Ergebnisse seiner Studien vor.

Laënnec unterschied auf Grund seiner Forschungen 1. homologe und 2. heterologe Geschwülste.

Erstere bestehen aus solchen Geweben, welche im menschlichen Körper eine Analogie haben, letztere setzen sich aus solchen Geweben zusammen, welche keine Analogie mit normalen Geweben im menschlichen Organismus besitzen und durch krankhafte Zustände erzeugt werden.

Von den ersteren gibt es soviel Arten, als es Gewebe im menschlichen Körper gibt.

Zu den letzteren rechnete er den Tuberkel, den Scirrhus, das Encephaloid und die Melanose,<sup>4)</sup> die bisher noch nicht beschrieben war. Laënnec selbst kannte sie nur unvollkommen. Den Tuberkel, den er irrtümlich als ein dem Carcinom verwandtes Produkt ansieht, scheiden wir an dieser Stelle aus.

Der Scirrhus ist nach Laënnec, nicht, wie bisher allgemein angenommen wurde, als Vorstadium des Krebses anzusehen, sondern als eine ganz besondere Gattung von Krebs, ausgezeichnet durch Härte und faserige Struktur.<sup>5)</sup> Auch unterscheidet er verschiedene Arten von Squirrhe, z. B. Squirrhe pancreatoide, napiforme etc.

Im Gegensatz zu diesem harten Krebs unterschied Laënnec den weichen Krebs, den er mit „Encephaloides“<sup>6)</sup> oder „Matière cérébriforme“ bezeichnete, (identisch mit dem Fungus haematodes etc. der englischen Autoren aus dieser Zeitepoche).<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Berühmter Kliniker in Paris und Begründer der Auskultationsmethode. 1781 bis 1826.

<sup>2)</sup> Paris 1815, Bd. II, Artikel: Anatomie pathol. und besonders Bd. XII (Artikel: Encephaloides). Nicht Bd. VII, wie einzelne Autoren, u. a. auch H. Lebert noch anführen.

<sup>3)</sup> Ich fand diese Abhandlung in: *Traité inédit sur l'anatomie par R. T. H. Laënnec*, herausgegeben und mit einer Vorrede versehen von V. Cornil. Paris 1884. 77 S. 8°.

<sup>4)</sup> Cfr. *Bullet. de la Société de l'école de médecine*, 23./1. 1806.

<sup>5)</sup> Cfr. Cruveilhier: *Traité d'anatomie pathologique générale*. 1854. T. III, p. 271.

<sup>6)</sup> Im *Dictionnaire des sciences médicales*. 1815. Bd. 12. (*Encephaloides* und *Encephaloides*.)

<sup>7)</sup> Cfr. S. 84.



logie des Herzens, sich große Verdienste erworben hat. Ueber den Krebs selbst, hat er nur wenige Beobachtungen, speziell über das Carcinom des Pylorus gemacht, dieselben sind jedoch nicht von ihm, sondern von seinen Schülern veröffentlicht worden.

Von weit größerer Bedeutung für die Erforschung des Krebses war der hervorragendste Schüler Bichat's und Anhänger der pathologisch-anatomischen Richtung seines Meisters

### René Theophile Hyacinth Laënnec,<sup>1)</sup>

der Reformator der modernen Pathologie. Er legte seine Ansichten und Forschungsergebnisse über den Krebs, hauptsächlich in zwei Artikeln des „Dictionnaire des sciences médicales“ nieder.<sup>2)</sup>

Fußend auf der von Bichat geschaffenen Gewebelehre, nahm Laënnec zum erstenmal eine Einteilung der Geschwülste, nicht, wie bisher üblich, nach grobsinnlich wahrnehmbaren, äußeren Merkmalen vor, sondern nach wissenschaftlichen Prinzipien auf positiver Grundlage. Unter dem bescheidenen Titel: „Note sur l'anatomie pathologique“<sup>3)</sup> legte er im Dezember 1804 der medizinischen Fakultät zu Paris die Ergebnisse seiner Studien vor.

Laënnec unterschied auf Grund seiner Forschungen 1. homologue und 2. heterologue Geschwülste.

Erstere bestehen aus solchen Geweben, welche im menschlichen Körper eine Analogie haben, letztere setzen sich aus solchen Geweben zusammen, welche keine Analogie mit normalen Geweben im menschlichen Organismus besitzen und durch krankhafte Zustände erzeugt werden.

Von den ersteren gibt es soviel Arten, als es Gewebe im menschlichen Körper gibt.

Zu den letzteren rechnete er den Tuberkel, den Scirrhus, das Encephaloid und die Melanose.<sup>4)</sup> die bisher noch nicht beschrieben war. Laënnec selbst kannte sie nur unvollkommen. Den Tuberkel, den er irrtümlich als ein dem Carcinom verwandtes Produkt ansieht, scheiden wir an dieser Stelle aus.

Der Scirrhus ist nach Laënnec, nicht, wie bisher allgemein angenommen wurde, als Vorstadium des Krebses anzusehen, sondern als eine ganz besondere Gattung von Krebs, ausgezeichnet durch Härte und faserige Struktur.<sup>5)</sup> Auch unterscheidet er verschiedene Arten von Squirrhe, z. B. Squirrhe pancreatoide, napiforme etc.

Im Gegensatz zu diesem harten Krebs unterschied Laënnec den weichen Krebs, den er mit „Encephaloides“<sup>6)</sup> oder „Matière cérébrale“ bezeichnete. (identisch mit dem Fungus haematodes etc. der englischen Autoren aus dieser Zeitperiode).<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Berühmter Kliniker in Paris und Begründer der Auskultationsmethode. 1781 bis 1826.

<sup>2)</sup> Paris 1815. Bd. II, Artikel: Anatomie pathol. und besonders Bd. XII (Artikel: Encephaloides). Nicht Bd. VII, wie einzelne Autoren, u. a. auch H. Lebert noch anführen.

<sup>3)</sup> Ich fand diese Abhandlung in: *Traité inédit sur l'anatomie par R. T. H. Laënnec*, herausgegeben und mit einer Vorrede versehen von V. Cornil. Paris 1884. 77 S. 8°.

<sup>4)</sup> (Cfr. *Bullet. de la Société de l'école de médecine*, 23./1. 1806.

<sup>5)</sup> Cfr. Cruveilhier: *Traité d'anatomie pathologique générale*. 1854. T. III, p. 271.

<sup>6)</sup> Im *Dictionnaire des sciences médicales*. 1815. Bd. 12. (*Encephaloides* und *Encephaloides*.)

<sup>7)</sup> (Cfr. S. 84.



„Je designe,“ sagt Laënnec, „sous ce nom une des matières morbifiques, qui forment le plus souvent les tumeurs, appelées vulgairement squirrheuses ou cancéreuses.“

Diese Bezeichnung wandte Laënnec deshalb an, weil die „matière“ der Hirnsubstanz sehr ähnlich sieht. Er beklagt es sehr, daß zu seiner Zeit, selbst bei guten Chirurgen, die Kenntnis der Krebskrankheit so mangelhaft war, daß z. B. Atherome, Steatome zu den Krebsen gerechnet wurden.

Laënnec bemühte sich nun, das Problem der Entstehung und des Wachstums des weichen Krebses zu vertiefen und bezeichnete folgende drei Perioden als die wichtigsten bei dieser Frage:

Erstes Stadium: „Plusieurs des matières morbifiques, qui n'ont pas d'analogie dans l'économie animale saine“ vereinigen sich; — dieses Stadium nannte er das der „crudité.“

Zweites Stadium: Jede dieser Materien „passe successivement à des états différents.“ — die physikalischen Zeichen für dieses Stadium sind sehr verschiedener Natur.

Drittes Stadium: Viele dieser Materien befinden sich in einem Tumor, entweder „juxt apposées oder infiltrées et pénétrées, l'une par l'autre.“

Das Studium der einzelnen Materien hält Laënnec nun für sehr wichtig und besonders studierte er die „Matière cérébriforme“. Diese macht drei Stadien durch:

1. encystiert.
2. in unregelmäßigen Massen ohne Cyste.
3. Infiltration in das Gewebe eines Organs.

Laënnec fertigte feine Schnitte von den Präparaten an und beschrieb nun, soweit er makroskopisch den Prozeß verfolgen konnte, (das Mikroskop nahm er noch nicht zu Hilfe), dieses Developpement folgendermaßen:

Erstens: Stadium der „Crudité“ (dabei beobachtete er die lobuläre Anordnung der Materie).

Zweites Stadium: die Materie wird homogen und entwickelt sich allmählich zur Aehnlichkeit mit der Gehirnmasse.

Das dritte Stadium bezeichnet er mit „Ramollissement“. Die Materie wird geleeartig, vermischt sich mit Blut, sieht rotbraun aus und beginnt im Centrum „avec une dépression en forme de godet“.¹)

Obwohl Laënnec den Ausdruck „Degeneration“ in die Pathologie einführte, so legte er doch dem dritten Stadium des Krebswachstums diese Bezeichnung nicht bei; denn, wie er selbst anführt, verstand er unter Degeneration:

„La déposition d'une matière accidentelle dans les interstices d'un tissu naturel et la transformation, qu'elle produit peu à peu de ce tissu en une matière, semblable à elle même.“

Also Degeneration bedeutete für Laënnec eine Substitution eines pathologischen Gewebes an Stelle des normalen.

Den Sitz des weichen Krebses verlegte Laënnec hauptsächlich in die inneren Organe: Lunge, Leber, Mediastinum etc.; er studierte den Krebs in den inneren Organen sehr gründlich und verfolgte ihn bis in die Gefäße und den Ductus thoracicus.

Laënnec hat sich also um die Erforschung der Krebskrankheit

¹ Altfranzösische Bezeichnung für „verre“.

große Verdienste erworben. Zum ersten Male finden wir hier eine wirklich wissenschaftliche Einteilung der Geschwülste, eine genauere, wenn auch noch sehr rohe, pathologisch-anatomische Beschreibung des Wachstums des Carcinoms und die Feststellung, daß Scirrhus nicht ein Vorstadium des Krebses, sondern eine selbständige, besondere Gattung von Krebs darstelle.

Laënnec hat zum ersten Male die Beziehungen der Organe zu den krebsigen Produkten durch vertieftes Forschen klarzulegen gesucht.

Diese Ergebnisse Laënnec's sind von großem Einfluß auf die späteren Studien der Krebskrankheit geworden und haben fast bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts ihre Geltung behalten. Durch die Aufstellung seines „Encephaloids“ richtete Laënnec allerdings wieder große Verwirrung unter den Forschern seiner Zeit an, da Laënnec das Encephaloid als identisch mit dem Fungus haematod. — Sarcoma medull. der englischen Autoren bezeichnete, während die anderen französischen Autoren aus dieser Zeit, z. B. Boyer,<sup>1)</sup> unter Fungus haematod. nur Blut- und Gefäßgeschwülste verstanden.

Einer der hervorragendsten Schüler Bichat's, wohl der glücklichste und erfolgreichste Operateur seiner Zeit, aber auch ein ebenso tüchtiger Anatom war

Guillaume Dupuytren,<sup>2)</sup> der sich mit der Krebskrankheit nicht so intensiv, wie Laënnec beschäftigte, aber doch für einige Punkte der Laënnec'schen Lehre die Priorität für sich in Anspruch nahm.<sup>3)</sup>

Wichtig sind jedoch die Experimente,<sup>4)</sup> die Dupuytren anstellte, um über die Ansteckungsfähigkeit des Krebses Aufschluß zu erhalten. Er führte z. B. Krebstheile in den Magen von Tieren ein, spritzte auch Krebsprodukte in die Venen, — allerdings alles mit negativem Erfolg.

Bemerkenswert ist, daß Dupuytren unter Cancer nur den Squirrhe verstand, während er den Fung. medull. (Maunoir), das Sarcome medull. (Abernethy) und das von Laënnec beschriebene Encephaloid mit Carcinom bezeichnete.

An dieser Stelle wollen wir aus dieser Zeitepoche noch die Ansicht eines anderen berühmten Chirurgen aus der Schule von Montpellier erwähnen, der sich mehr mit der ätiologischen, als mit der pathologisch-anatomischen Seite der Krebsfrage beschäftigte.

Dieser Chirurg war Jacques Delpech,<sup>5)</sup> der von der Anschauung ausging, daß der Krebs einer im Organismus selbst liegenden Diathese<sup>6)</sup> seinen Ursprung verdanke.<sup>7)</sup>

„Les attributs essentiels du cancer sont trop peu connus, pour

<sup>1)</sup> Chirurg in Paris, 1757—1833, in seinem *Traité des maladies chir. etc.* Vol. I. Art: Fung. haematod. Paris 1816.

<sup>2)</sup> 1775—1835.

<sup>3)</sup> Cfr. *Bibliothèque med.* 1804—05. T. VIII, p. 97.

<sup>4)</sup> Cfr. *Considérat. générales sur le Cancer* par M. Viel-Hautmesnil. Paris 1807. Nach Bayle und Cayol. Cfr. S. 94.

<sup>5)</sup> 1772—1832.

<sup>6)</sup> Wir werden an einer anderen Stelle im Zusammenhang noch auf die Diathesenlehre zurückkommen.

<sup>7)</sup> Cfr. *Précis élémentaire des maladies réputées chirurgic.* Paris 1816. T. III, p. 494. (nach Bougard).



cancéreux entstehen aus einem luetischen oder skrofulösen Geschwür.

Ein fernerer Verdienst dieser beiden Autoren ist die Trennung verschiedener Tumoren von den Krebsen, die bisher allgemein als krebsig angesehen wurden.

So wiesen sie nach, wie auch vor ihnen schon andere Autoren, daß besonders viele Mammatumoren, die in Cysten, Corps fibreux, Lymphknoten und chronischer Mastitis bestehen, und die allgemein selbst von van Swieten<sup>1)</sup> noch, für krebsig gehalten wurden, nicht krebsiger Natur wären, und daß diese diagnostischen Irrtümer den zu damaliger Zeit in großer Zahl vorhandenen Charlatanen zugute kämen, die sich dann auf die Heilung derartiger angeblicher Krebsleiden berufen konnten.

Ebensowenig hielten Bayle und Cayol die nach Partus entstehenden sog. Squirrhes laiteux für krebsiger Natur, sondern für chronische Phlegmasien.

Allerdings leugnen die Autoren nicht, daß aus chronischer Mastitis auch Krebs entstehen kann.

Wie wir schon oben hervorgehoben haben, sind die beiden Verfasser Anhänger der Diathesenlehre und zwar aus folgenden Gründen:

1. Woher entsteht ein großes Lebercarcinom bei einem Rektumcarcinom?
2. Woher kommen die Rezidive?
3. Woher die Kachexie?

Nur die Diathesenlehre macht diese Erscheinungen erklärlich.

Aetiologisch haben alle cancerösen Krankheiten ein und dieselbe Ursache, aber welcher Art diese wäre, — darauf antworten die Autoren mit „Ignoramus“. — Weder die Atria bilis, noch die Lymphie ist die direkte Ursache der Krebsbildung.

Bayle und Cayol erkennen nur Gelegenheitsursachen an und zwar okkasionele (Alkoholismus, Celibat, Hämorrhoiden etc.) und lokale (Trauma, Korsettdruck bei Mamma, chronische Reizungen!).

Diese Ursachen lösen bei bestehender Diathese, deren es je eine für Haut, Drüsen und Nerven gibt, den Cancer aus.

In sehr verständiger Weise raten die Autoren, nie aus einem Symptom allein die Diagnose auf Cancer zu stellen, sondern sorgfältig auch auf andere Erscheinungen, die sie näher beschreiben, zu achten.

Prognostisch gilt ihnen der harte Scirrhus, den sie für das erste Stadium des Krebses halten (cfr. dagegen die Laënnec'sche Deutung!), besonders der „Squirrhe indolent“, als die günstigste Form des Krebses. Dagegen halten sie den wirklichen Krebs für unheilbar.

Die Verfasser haben aber auch schon canceröse Ulcera vernarben sehen und haben darüber an anderer Stelle Mitteilung gemacht.<sup>2)</sup>

Der zweite Teil ihrer bedeutenden Arbeit beschäftigt sich mit der Krebserkrankung der einzelnen Organe. In sehr fleißiger und sorgfältiger Art haben sie fast alle inneren Organe bis auf die Gefäße in bezug auf Krebserkrankung untersucht und sich als vorzügliche Kenner auf diesem Gebiete erwiesen.

<sup>1)</sup> Comment. in Aphorismen 490.

<sup>2)</sup> Observat. im Bullet. de la faculté 1810. Von Nicod.

Hervorheben will ich an dieser Stelle nur, daß sie die Sarcocoele des Hodens, die bisher immer als krebsig angesehen wurde, für nicht krebsiger Natur erklärten.

Auf diesen speziellen Teil ihrer Arbeit, ebenso, wie auf den therapeutischen, kommen wir noch an einer anderen Stelle zurück.

## Die humoral-pathologische Richtung der Bichat'schen Schule.

### Die Entzündungstheorie.

Durch Laënnec, Bayle und Cayol ist die Krebsfrage um ein gutes Stück vorwärts gebracht worden, da diese Autoren auf solider, positiver Grundlage ihres Meisters und Lehrers Bichat und der von englischen Autoren ausgehenden Aera der Solidopathologie weiter arbeiteten.

Andere Schüler Bichat's jedoch huldigten mehr der vitalistischen Richtung ihres Lehrers und suchten, zugleich von der seinerzeit sehr verbreiteten und anerkannten Brown'schen Lehre (Erregungstheorie) beeinflusst, die Krebsfrage nach dieser Seite hin weiter zu studieren, besonders in ätiologischer und klinischer Beziehung.

Man kann nun nicht behaupten, daß dadurch das Krebsproblem eine Förderung erhalten hat. — Im Gegenteil, — um Jahrhunderte zurück brachte die Lehre des Hauptvertreters dieser Richtung,

### François Josef Victor Broussais,<sup>1)</sup>

die Krebsforschung, weil seine Theorie auf einseitigster Spekulation aufgebaut war. Nichtsdestoweniger müssen wir uns aus historischen Gründen mit dessen Krebstheorie beschäftigen, weil diese sog. „physiologische Medizin“ 20 Jahre lang, sowohl in Frankreich, als auch in anderen Ländern großen Anklang fand und selbst bedeutende Aerzte zu ihren Anhängern zählte.

Broussais' Entzündungstheorie verdrängte eine Zeitlang die Lymphtheorie, wie diese die Theorie von der Atrabilis.

Obwohl schon vor Broussais zwei englische Autoren, Henry Fearon<sup>2)</sup> und W. Nisbet<sup>3)</sup> die entzündliche Natur des Krebses behaupteten, war doch Broussais derjenige, der diese Theorie vollständig ausbaute und mit aller Entschiedenheit vertrat.

In seinem Hauptwerk<sup>4)</sup> faßt er in 468 Leitsätzen seine Theorie zusammen.

<sup>1)</sup> Geboren 1772, gestorben 1838. Kliniker in Paris.

<sup>2)</sup> Treatise on Cancer. London 1744.

<sup>3)</sup> An Inquiry into the History Nature Causes and different Modes of Treatment of Scrofula and Cancer. London 1795. (Zitiert nach Paul Broca.)

<sup>4)</sup> Ich benutzte: Examen des Doctrines Médicales des Systèmes de Nosologie. Paris 1821. 2 Bde. 8°. Bd. I 332 S., Bd. II 841 S.

Speziell über den Krebs handeln die Abschnitte 192—195:

§ 192: „Le cancer extérieur produit de la dégénération irritative des tissus, où prédominent l'albumine et la graisse est toujours accompagné d'inflammation; il n'est pas incurable, tant qu'il n'est que local.“

§ 193: „L'inflammation du Cancer extérieur se répète par sympathie dans les principaux viscères; mais le cancer ne s'y développe que par suite de cette inflammation. Il peut même ne pas s'y former; la diathèse cancéreuse n'est donc pas si fréquente, qu'on le croit.“

§ 194: „Les progrès du Cancer sont toujours en raison de l'inflammation, qui s'y trouve.“

§ 195:<sup>1)</sup> „Toutes les inflammations et subinflammations peuvent produire le cancer.“

Broussais steht allerdings auf dem Boden der Lehren Bichat's. er erkennt auch die Lehren Laënnec's an, aber diese beiden Forscher hatten sich um die ätiologische Seite, um die Ursachen der Krebsentstehung nicht weiter gekümmert.

Broussais bekämpfte die Behauptung Laënnec's, daß der Krebs in gesundem Gewebe entstehen könnte und suchte diese Lücke in der ätiologischen Krebsforschung durch seine Entzündungstheorie auszufüllen.<sup>2)</sup>

„Or cette connaissance, qui constitue l'étiologie de ces altérations de texture, nous les fait voir tellement dépendantes des divers modes d'irritation organique, qu'elles sont partie intégrante de l'histoire de l'inflammation et de celle de la nevrose: c'est dire assez, qu'elles rentrent dans la pathologie comme un complément indispensable et placé directement sur la ligne de la gangrène et de la suppuration.“

Broussais kennt nur zwei Formen des Krebses, den Scirrhus und das Encephaloid, die beide aus derselben Ursache, — der Irritation, — entstehen, „parce qu'elles sont comme eux de l'albumine accumulée par l'irritation dans les vacuoles de ces tissus. Les lames, qui en séparent les lobules sont aussi celles de ce tissu.“

Die kleinen Gefäße gehen durch den Druck der Eiweißmasse zugrunde. Die Degeneration entsteht infolge einer „nutrition vicieux“.

Ueber das eigentliche Wesen des Cancers und über dessen Therapie spricht sich Broussais folgendermaßen aus:

„Le Cancer n'est point une maladie particulière, ni primitive; s'il est permis d'en appeler à mon expérience j'ajouterai, que depuis que j'ai contracté l'habitude d'éteindre complètement l'irritation dès son début je n'observe ces dégénérescences, si ce n'est chez les personnes, qui ont négligé les moyens de guérison dans le principe, ou qui se sont procuré des rechutes multipliées.“

Diese Therapie Broussais bestand bekanntlich in der schwächenden oder revulsorischen Methode durch häufig wiederholte Blutentziehungen. — daher auch Vampirismus genannt und hat unzählige Krebskranke vorzeitig ins Grab gebracht.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Nicht § 95, wie Lobstein (cfr. späterhin) irrtümlich angibt.

<sup>2)</sup> Bd. II, S. 700.

<sup>3)</sup> Broussais starb übrigens selbst an einem Rectumcarcinom. (Cfr. Joh. Jacob Staub: Schweizerische Zeitschrift für Natur und Heilkunde, herausgegeben von Pommer. N. F. Zürich 1839. S. 367. Auch Fermey und Talma starben an Mastdarmcarcinom, das damals noch zu den seltenen Erkrankungen gezählt wurde.)

Wie schon vorhin erwähnt, hat die Broussais'sche Theorie die Krebsfrage wieder um Jahrhunderte zurückgebracht. Broussais selbst ist sich, angesichts der Forschungen eines Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol, dieser Tatsache wohl bewußt gewesen; denn er sagt selbst über seine Theorie, daß sie „*peu diffère de la grossière théorie des anciens.*“

Nichtsdestoweniger hat diese Lehre sowohl bei seinen Landsleuten, als auch im Auslande warme Anhänger und Verteidiger gefunden, und ein Jahr später veröffentlichten Breschet<sup>1)</sup> und Ferrus<sup>2)</sup> ihren Artikel „Cancer“ im *Dictionnaire de Médecine*,<sup>3)</sup> der maßgebend sein sollte für den damaligen Stand der Krebsfrage.

Diese beiden Autoren erweisen sich als eifrige Anhänger der Broussais'schen Lehre, und wir müssen bei der Bedeutung, die der *Dictionnaire de Médecine* für die damalige Zeit hatte, etwas ausführlicher auf diesen Artikel eingehen.

Breschet und Ferrus erklären den Squirrhe als: „*une induration produite par l'exhalation et le séjour d'une matière concrescible dans les alvéoles de nos tissus, par suite d'une irritation.*“ — die übrigen Krebsarten, — als solche bezeichnen sie die *Ulcères carcinomateux*, die *Matière cérébriforme*, den *Fungus haematod.* und das *Sarcom médullaire*, betrachten sie „*comme la dégénérescence produite par une inflammation secondaire, qui détermine la fonte (Schmelzung) des tissus, qui existaient déjà dans une condition morbide.*“

Wie Broussais behaupten auch diese Autoren, daß es ohne Entzündung keinen Cancer gäbe.

Sie suchen nun noch weiter diese Theorie auszubauen und erklären die Entstehung des Krebses aus einer Entzündung folgendermaßen:

Durch die Entzündung erlangt die gereizte Stelle eine erhöhte vitale Kraft, es strömt mehr Blut zu, die Kapillaren erweitern sich, dadurch wird eine Flüssigkeit ausgeschwitzt, — die „*Matière coagulable*“. Durch Beseitigung dieses Affluxes kann die Krankheit gehoben werden, gelingt dies nicht, dann wächst diese Materie; — der Entzündungsvorgang geht vorüber, und es bleibt ein Knoten — der Kern — zurück, der den Ausgangspunkt des Krebses bildet. Der Krebs ist also im Beginn eine lokale Krankheit.

Die ausgeschwitzte Materie ist schwer resorbierbar und kann lange Zeit stationär bleiben, bis durch accidentelle Ursachen eine neue Entzündung hinzutritt, die dann die Materie resorbiert. Das Wachstum des Krebses erfolgt durch zu starke Ernährung durch die „*Lympe coagulable*“ (der englischen Autoren). Der Krebs kann sich in eine knochenförmige oder knorplige Masse umwandeln, oder es entsteht ein Fungus durch Ausdehnung der Kapillaren.

Die Lympe bestimmt den anatomischen Charakter des Krebses: ob er hart oder weich ist, hängt von der Menge der Lympe ab.

Folgerichtig steht der Squirrhe nach der Ansicht dieser beiden Autoren auf derselben Stufe, wie die Narbenbildung und jede andere Verhärtung.

<sup>1)</sup> Gilbert Breschet, geboren 1784, gestorben 1836, Prof. der Anatomie in Paris, als Nachfolger Cruveilhier's.

<sup>2)</sup> Guillaume Marie André Ferrus, geboren 1784, gestorben 1864, erst Prosektor von Boyer, später berühmter Internist.

<sup>3)</sup> T. IV, 1822 S. 181—220



Der Cancer bildet das zweite Stadium des Squirrhe und unterscheidet sich von diesem durch die hinzugekommene neue Entzündung und „Degenescence“.

Diese neue Entzündung und das daran sich anschließende „Ramollissement“ erzeugt bei lebendigem Gewebe (Squirrhe) den Cancer, — bei totem Gewebe (Detritus) das Carcinom (identisch mit Fungus. Matière cérébriforme, Sarcom medull. etc.).

Die Verfasser unterscheiden außerdem noch ein Carcinom mélané, fonguide und haematode.

Der übrige Teil dieser Arbeit handelt über die klinischen Erscheinungen und Erkrankungen der einzelnen Organe, und werden wir noch späterhin Gelegenheit haben, darauf zurückzukommen.

### Lobstein's Lymphtheorie.

Wir haben gesehen, wie einzelne Schüler Bichat's den solidar-pathologischen Staudpunkt in der Krebsfrage verließen, und mehr humoral-pathologischen Anschauungen huldigten.

Breschet und Ferrus hatten die alte Hunter'sche Lymphtheorie wieder aufs Tapet gebracht und J. F. Lobstein,<sup>1)</sup> ein Schüler Laënnec's, veröffentlichte einige Jahre später eine neue Theorie über die Krebsentstehung, die auf der Hunter'schen Lymphtheorie und der Broussais'schen Entzündungstheorie basierend, zugleich auch die Lehren seines Lehrers Laënnec berücksichtigte.

Nach Lobstein ist die Lymphe diejenige Substanz, aus der sich alle Gewebe und Tumoren entwickeln.

„Nous voyons“ (Bd. I, S. 360), sagt er von dieser Lymphe, „se coaguler et se transformer en pulpe molle, passer par différents degrés de densité, prendre un aspect réticulaire ou poreux, premier rudiment d'organisation, offrir comme second degré des taches rouges, puis des stries et enfin des vaisseaux sanguins constituer plus tard des fausses membranes, qui lient entre eux des organes contigus et finissent par dégénérer elles-mêmes en tissu cellulaire lamineux parfaitement identique au tissu primitif.“

Auf diese Weise entstehen alle Arten von Geweben.

Lobstein hat allerdings die alles schaffende Lymphe, die er daher mit „plastischer Lymphe“ bezeichnete, nur einmal gesehen und zwar:<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Johann Friedrich Daniel Lobstein, Professor in Straßburg, machte sich durch Verschwendungssucht und unmoralischen Lebenswandel daselbst unmöglich und endigte im Elend als Bandagist in New-York, 1840. Es gab übrigens drei Professoren dieses Namens in Straßburg; der älteste, Johann Friedrich, geboren 1736, gestorben 1784, dessen Sohn Johann Georg (Christian Friedrich Martin, geboren 1777, gestorben 1815, und unser Autor, der ein Neffe des Erstgenannten war. Irrtümlicherweise wird nun von dem Bearbeiter in dem Gurlt-Hirsch'schen Biographischen Lexikon das Werk, um das es sich hier handelt: „Traité d'Anatomie pathologique“, dessen erster Band (568 S. 8°) in Paris 1829 erschien, — der zweite Band (656 S. 8°) erschien erst im Jahre 1833, — das Ganze ist unvollendet geblieben, — dem Sohn des alten Lobstein zugeschrieben. Dies ist jedoch unmöglich, da in dem Werk Broussais Lehre, die erst 1821 erschien, erwähnt wird, und Lobstein Fils schon 1815 starb. Die Vornamen auf dem Titelblatt sind allerdings nicht ausgeschrieben und nicht vollständig. J. F. heißen sie alle Dreie, — daher wohl der Irrtum.

<sup>2)</sup> Bd. I, S. 363.



„Dans l'intérieur d'une artère, dans laquelle elle s'était exhalée entre deux ligatures.“

Diese „Lympe plastique“ nennt Lobstein nun euplastisch, wenn sie eine „tendance marquée à la solidification et à l'organisation“ hat; aus ihr entstehen durch die Force formatrice die „tissus homologues“ (Laënnec's). Den ganzen Vorgang bezeichnet er mit Homöoplasie.

Unter Heteroplasie verstand Lobstein folgenden pathologischen Vorgang:<sup>1)</sup>

„Des substances étrangères à l'économie animale, qui déposées peu à peu dans les interstices des parties, les forcent à leur ceder la place, soit en les pénétrant, soit en convertissant leur propre nature.“

Lobstein unterscheidet vier derartige Substanzen:

„La substance tuberculeuse, lardacée, squirrhe cancéreuse und fungus médullaire.“

Bei der „Substance squirrhe cancéreuse“ konnte er mit der Lupe zwei Substanzen unterscheiden, eine „opaque fibreuse“, die noch einige Organisation zeigt „et formant des aréoles, qui renferment la seconde substance“; diese ist mehr oder minder „diaphane“, oft einer Hornsubstanz („corne“) ähnlich — späterhin wird sie „cérébriforme“ und bildet dann den Uebergang von der scirrösen in die canceröse Substanz. Der Squirrhe ist also nichts anderes, als das erste Stadium des Krebses.

Diese Substanz bildet sich in den Lymphkapillaren infolge chronischer Entzündung. Die Lymphe wird verändert, und es wird eine neue Materie erzeugt, die durch Ernährung weiter wächst.

Lobstein vergleicht dieses neu sich bildende Molekül mit einem Molekül bei dem Fötus, das, sobald es erst einmal da ist, sich zu einem Organ entwickelt, wie z. B. das Larynxmolekül zu einem Larynx; — ebenso wächst das neu entstandene Molekül, das aus der Lymphe entsteht, zum Cancer aus.

Dieses Lymphmolekül steht in Dysharmonie mit den normalen Geweben, es ordnet sich nicht den allgemein biologischen Gesetzen des Organismus unter; es wächst nicht, wie bei der euplastischen Lymphe und der Homöoplasie, regulär, sondern unregelmäßig und ist ein Feind des Organismus, daher nannte Lobstein diese Lymphe kakoplastisch.

Diese Art Lymphe hat Neigung, zu erweichen und zu verflüssigen und zwar geschieht dies infolge Bestrebens des Organismus, die fremde Substanz zu eliminieren, die am besten in flüssigem Zustand durch die Gefäße ausgeschieden werden kann.

Diese Hypothese Lobstein's ist, wenn man sie ihres Beiwerks entkleidet, sehr beachtenswert. Die Keimbildung, die Art, wie Lobstein sich die Cancerbildung als außerhalb der normalen Gesetze der Organisationsbildung stehend, vorstellt, ist für die Forscher der jüngsten Zeit ja auch der Grundgedanke zur Aufstellung ihrer Theorien gewesen, z. B. für Klebs, Köhler u. a., die an Stelle des Lymphmoleküls die Epithelzelle setzten.

Die Entstehung der heteroplastischen Tumoren ist nach Lob-

stein nur möglich bei allgemeiner Diathese; die homöoplastischen Tumoren sind lokaler Natur.

Lobstein unterscheidet einen Cancer occultus, wenn sich aus dem längere Zeit bestehenden Scirrhus „bourgeons charnus“ (Vegetationen) bilden, die durch Spalten von einander getrennt sind; aus diesen wird später das „Ulcère cancéreux“; den Fungus médullaire Maunoir's, den die Franzosen zu seiner Zeit als das letzte Stadium des Cancers ansahen, hielt Lobstein ebenso wie Maunoir für eine Krankheit sui generis.

Die Zerstörung richtet der Cancer durch den „pus ichoreux“ an, der so scharf<sup>1)</sup> ist, daß er alles wegfrißt. Die Arterien widerstehen am längsten. Aber dieser Ichor ist nicht kontagiös. Lobstein beruft sich dabei auf die Experimente von Alibert und Bielt,<sup>2)</sup> die sich selbst die Jauche mit negativem Resultat eingimpft und Hunde die Jauche hatten inhalieren lassen. Lobstein stellte selbst eine chemische Untersuchung der Krebsmasse an und fand folgende Zusammensetzung:

Albumen = 2 grains; Gelatine 20 grains; fibrine = 20; Matière grasse et fluide = 10.0; Eau = 20 grains.

Die Ausbreitung des Krebses erfolgt auf folgenden Wegen: 1. par continuité de tissus, 2. par le tissu cellulaire, 3. par les vaisseaux lymphatiques, 4. eventuell par les nerfs.

Lobstein hat jedenfalls, trotz seines humoral-pathologischen Standpunktes, wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, in bezug auf das Wesen des Krebses neue Gesichtspunkte berührt, die, ihres humoral-pathologischen Beiwerks entkleidet, späterhin die Grundlage für modernere Theorien abgegeben haben; daß Lobstein der erste war, der diese Hypothesen, wenn auch in anderer Form, aufstellte, ist von keinem Autor bisher erwähnt worden. Lobstein's Abhandlung, soweit sie überhaupt gelesen und gekannt ist, hat heute für die meisten Autoren nur noch historisches Interesse. Seine Theorien fanden in England an Astley Cooper und in Deutschland an Walther warme Anhänger.

### Die Sekretionstheorie.

Zu derselben Zeit ungefähr erschien der „Précis d'Anatomie pathologique“<sup>3)</sup> von Gabriel Andral,<sup>4)</sup> dem berühmten, inneren Kliniker und Nachfolger von Broussais auf dem Lehrstuhl der klinischen Medizin an der Pariser Fakultät.<sup>5)</sup>

Während bis dahin sich hauptsächlich Chirurgen mit der Krebsfrage beschäftigt hatten, war Andral einer der ersten inneren Kliniker, der diesem Problem seine Aufmerksamkeit schenkte. Seine Ansichten über das Wesen des Cancers hat er allerdings nicht

<sup>1)</sup> Die Krebsjauche hatte Crawford (Philos. Transact. 1790, vol. 80, p. 2) chemisch untersucht, mit Schwefelsäure brauste sie auf, mit Veilchensirup nahm sie grünliche Farbe an. (Vfr. auch S. 78.)

<sup>2)</sup> Descript. des maladies de la peau. 1806, p. 118 (nach Lobstein).

<sup>3)</sup> Paris 1829. 3 Bd. 8°. Bd. I 579 S., Bd. II 458 S., Bd. III 906 S.

<sup>4)</sup> Geboren 1797, gestorben 1876.

<sup>5)</sup> Wir werden uns noch späterhin bei der Pathologie des Blutes der Carcinomarien mit diesem Autor beschäftigen müssen.

zusammenhängend geschildert, sondern nur zerstreut finden wir in dem genannten Werke Anschauungen vertreten, die allerdings fast vollständig humoral-pathologischer Natur waren. Andral war ein Anhänger Broussais', doch hielt er sich in der Therapie fern von dem Vampirismus seines Lehrers und Vorgängers.

Laënnec, Bayle und Cayol hatten den Cancer eine Krankheit sui generis genannt, und pathologisch-anatomisch als eine „Lésion de structure“ bezeichnet.

Die Broussais'sche Schule bekämpft diese Ansicht und Andral geht hierin wohl am weitesten.

„Le Cancer,“ sagt er,<sup>1)</sup> „n'est pas une altération à part.“ Jede Störung in der Ernährung oder der Sekretion kann einen Cancer hervorrufen.

„Cette expression, toute métaphorique, qui appartient à l'enfance de la science, comme celle d'inflammation, n'indique que la terminaison commune d'altérations très différentes les unes des autres.“

Sobald diese Störungen sichtbar werden, durch eine Ulceration, „qui étend de plus en plus ses ravages . . . en produisant dans toute l'économie un trouble général en rapport avec la gravité de l'affection locale, — voilà le Cancer!“ ruft Andral emphatisch aus!

Diese Definition ist für den Praktiker nach Andral vollständig ausreichend!

Nach Andral beruht die ganze Pathologie auf Störungen (Lésions), der Sekretion, Ernährung, Zirkulation und Innervation.<sup>2)</sup>

Die „Lésions de sécrétions“ können hervorrufen „Produits inorganisables“ (z. B. Pus) und „organisables.“ Letztere können nun zu veritablen Geweben werden, entweder zu solchen, die bereits im Organismus vorhanden sind, — dann sind es analoge Gewebe, — oder sie bleiben in der Entwicklung zurück, dann werden sie zu einem „trame<sup>3)</sup> cellulofibreuse“.

Die Materie selbst kann entweder eine homogene Struktur haben, ähnlich dem geronnenen Fibrin, oder sie ist heterogen, aus einer filamentösen Struktur und Lobuli, die von Blutgefäßen begrenzt werden, und aus festen und flüssigen Teilen bestehend.

Der Organismus hat nun das Bestreben, diese fremde Masse zu eliminieren; dies geschieht durch die Entzündung; es tritt entweder eine Vernarbung oder eine Gangrän ein.

Die Hauptsubstanz des Krebses besteht nach Andral in einer Fibrinmasse, die in den Gefäßen koaguliert und sich dann organisiert.

Andral war ein Feind aller Spezialisierungen, Einteilungen und Abarten des Krebses und unterscheidet nur das „Sarcome commun“ (Abernethy), den Squirrhe und den Fungus haematodes. Der Squirrhe ist ein „produit morbide organisable“, gefäßlos in reguläre Lobuli eingeteilt, die durch fibröse Stränge geteilt sind.

Anatomisch verstehe man unter Scirrhus nichts anderes, als eine Hypertrophie und Induration des Zellgewebes; diese pathologisch-anatomische Bezeichnung ist zuerst von Andral in die Pathologie eingeführt worden.

Der Krebsscirrhus, der durch eine Störung der Ernährung des

<sup>1)</sup> Bd. I, S. 501.

<sup>2)</sup> Bd. I, Sect. III.

<sup>3)</sup> Trame vom lat. Trama = Fäden eines Gewebes.

Zellgewebes und durch eine „*sécrétion morbide*“ entstehe, enthält die „*Matière morbide*“; organisiert sich diese und bleibt sie fest, dann entsteht der Scirrhus, wird die Masse weich (*Matière encéphaloïde*), dann entsteht das „*Sarcome médullaire*“. Der Fungus haematodes umfaßt nach Andral eine Menge Geschwülste, unter anderen die erektilen, das *Sarcome vasculaire* und auch das *Encephaloid* (Laënnec's).

Wir sehen, welche Verwirrung in die Krebspathologie durch die Broussais'sche Schule und durch die humoral-pathologische Richtung hineingebracht wurde, wie selbst ein um die innere Medizin so hochverdienter Kliniker wie Andral, der sonst so klar dachte und schrieb, in bezug auf die Krebslehre durch Broussais' Einfluß unklare und verworrene Anschauungen hatte.

Die Fortschritte in der Krebslehre, die den Begründern der solidar-pathologischen Richtung, Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol zu verdanken sind, wurden durch Broussais und seine Schule nicht nur aufgehoben, sondern durch Hypothesen ersetzt, die jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehrten. So kam denn die „Krebslehre“ wieder auf den Standpunkt der früheren Jahrhunderte zurück und drohte vollständig zu versumpfen.

Welchen Einfluß damals leider diese Lehre ausübte, ersieht man wieder aus dem Artikel „*Cancer*“, der im *Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie*<sup>1)</sup> von J. L. Bégin<sup>2)</sup> bearbeitet<sup>3)</sup> worden ist. Wie wir schon öfters erwähnt haben, waren diese Bearbeitungen maßgebend für die damaligen Anschauungen über den Krebs und wurden von den medizinischen Fakultäten und den Praktikern respektiert.

Bégin stand vollständig unter Broussais'schem Einfluß; den anatomischen Charakter des Krebses beschreibt er im Sinne Laënnec's. Nach Bégin gehören zur Krebsgruppe der Squirrhé und das *Encephaloid*, von dem er ebenso, wie Laënnec, drei Arten unterscheidet; ferner erkennt er die von Bayle und Cayol aufgestellte Gruppe der „*Cancer ulcéré*“ und der „*Ulcères cancéreux*“<sup>4)</sup> an. Der Entstehungsort des Krebses befindet sich in dem „*Trame celluleuse*“. Die gelatinösen und albuminösen Krebsmassen sind Sekretionsprodukte (Andral) des Zellgewebes, „*et se déposent dans ses aréoles en même temps, que les parois de celles-ci, s'indurent, s'épaississent et s'hypertrophient*“ (S. 433).

Die Ursache der Krebsbildung sieht Bégin, wie Broussais, in einem Entzündungsvorgang.

Der Krebs selbst wirkt wie ein Fremdkörper mechanisch auf die Nachbarorgane.

Einen großen Abschnitt in dem Artikel nimmt die Rezidivfrage (*Répulsion*) ein, eine Erscheinung, die damals das meiste Interesse in Anspruch nahm, da die Beantwortung der wichtigen Frage, ob der Krebs ein lokales Leiden sei, oder durch eine Diathese bedingt würde, hauptsächlich von dem Problem des Rezidivs abhängig gemacht wurde.

Bégin ist im Gegensatz zu Lobstein, Bayle, Cayol u. a.

<sup>1)</sup> An derselben Stelle hatten acht Jahre vorher Breschet und Ferrus ihren Artikel *Cancer* veröffentlicht. (Cfr. S. 98.)

<sup>2)</sup> Louis Jacques Bégin, geboren 1793, gestorben 1859, äußerst fruchtbarer Schriftsteller.

<sup>3)</sup> Paris 1830, Bd. IV, S. 425—590.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 94.

1. 1. 1.

2.

3.

4.

5.

Récamier unterscheidet eine diffuse und eine circumskripte krebssige Affektion; durch die erstere wird das normale Gewebe verdichtet, verliert seine Struktur, wird „chondroide“ oder „solanoid“ (wegen der Aehnlichkeit mit der Kartoffelmasse), und wandelt sich in scirrhoses oder hirntartiges Parenchym, um, und zwar versteht Récamier unter dieser Bezeichnung „la substance des viscères pulpeux ou glanduleux“.

Die circumskripte, krebssige Affektion beginnt interfibrillär, verdrängt die Nachbargewebe, encystiert sich und bleibt lange stationär. Die Verbreitung der krebssigen Affektion erfolgt Schritt für Schritt durch die Gewebe, weder Knochen noch Bänder halten den Krebs auf, er verwandelt die Gewebe in eine gleichmäßige Carcinommasse. Oft sind schon Teile krank, denen man es noch nicht ansieht.

Die Venen erweitern sich, werden varicös (Krebswurzeln der Alten!), und Récamier zeigte, daß auch die Wände der Venen carcinomatös entarten und so das Wachstum des Cancers anzeigen; hingegen hat er diesen Vorgang bei Arterien nie beobachtet.

Ferner trennt schon Récamier die Carcinome der Haut, von denen, die von den Schleimhäuten ausgehen; bei diesen unterscheidet er wieder solche Krebsarten, die von der Schleimhaut selber und solche, die unterhalb derselben ihren Ausgang nehmen. Der Krebs kann unilokal oder multilokal entstehen; Récamier versteht aber darunter die Generalisation des Cancers.

Im ersten Fall ist der Krebs heilbar, im zweiten Fall nicht mehr.

Récamier unterscheidet ferner einen hypertrophischen und atrophischen Scirrhus, der durch Verhornung entsteht; letzterer ist bösartiger (die Retraction der Mamilla bei Mammacarcinom bezieht er auf diesen Vorgang). Der Tumor bildet ein totes Wesen und wird von der Natur durch die Entzündung von dem organischen Gewebe getrennt.

Die Degeneration der Tumormasse selbst beginnt im Centrum, und zwar erfolgt die Erweichung bei der hypertrophischen Form schneller als bei der atrophischen Form.

Der Zerfall beginnt mit Blutaustritt infolge der Venenerweiterung in der Umgebung; es bilden sich Gefäßgarben.

Récamier kennt auch die Metastasen und bezeichnet ausdrücklich mit diesem Namen das Vorkommen von Krebs, z. B. im Gehirn bei Mammacarcinom.

Die cancerösen Geschwüre beginnen in der Haut oder Schleimhaut. Récamier unterscheidet *Ulcères cancéreux „secs“ et „crouteux“*. Diese können sich in den Scirrhus verwandeln, dadurch, daß sie in die Tiefe wuchern. Das Encephaloid und den Fungus erkennt er als besondere Form nicht an, sondern nur die beiden Gruppen, Scirrhus und *Ulcères cancéreux*.

Récamier macht auch noch besonders darauf aufmerksam, wie von den von ihm als „organes surnuméraires“ bezeichneten, pathologischen Gebilden, zu denen er z. B. den Naevus rechnet, durch chronischen Reiz im späteren Alter ein Krebs entstehen kann, wie überhaupt „tous les tissus extraordinaires accidentels“ leicht krebssig entarten können (Bd. II, S. 43).

Den Scirrhus beschreibt Récamier nun je nach seinem Aussehen als blanchâtre, semidiaphane, opaque, melanotique und nach seiner Härte als solanoid, encephaloid, néphroid.

ein Gegner der Diathesenlehre (ebenso wie schon vor ihm Le Dran und Peyrilhe).<sup>1)</sup>

Nach Bégín ist der Krebs eine lokale Krankheit und das Rezidiv entsteht aus folgenden drei Ursachen:

1. Wenn der Krebs nicht vollständig mit der Wurzel exstirpiert wird, dann bleibt „une sorte de germe“ zurück, der dann wieder wächst.
2. Wenn der Krebs an einer anderen Körperstelle vor der Operation schon vorhanden war.
3. Wenn der Krebs an inneren Organen wieder zum Vorschein kommt, dann muß auch dort vorher schon ein chronischer Reiz und eine Entzündung bestanden haben.

Eine ganz neue Erklärung einiger Forscher, die da behaupteten, daß durch Resorption der erweichten Krebsmaterie, Verschleppung derselben durch die Blutgefäße und Ablagerung in die verschiedenen Organe das Rezidiv entstehe, hält Bégín noch für eine Hypothese. Broussais erklärte bekanntlich diesen pathologischen Vorgang (Metastasen), der späterhin erst durch die bahnbrechenden Arbeiten Virchow's seine wissenschaftliche Grundlage und Erklärung fand, in der Art, daß die „Inflammation du Cancer extérieur se répète par sympathie dans les principaux viscères“.<sup>2)</sup>

Die Diathesenlehre ist für Bégín nur ein vager Begriff, deshalb hält er den Cancer auch für heilbar; dagegen ist er ein Anhänger der Hereditätslehre und hält den Cancer für eine in hohem Grade vererbte Krankheit.

Auf den zweiten Teil seiner Arbeit, der den Krebs der einzelnen Organe und die Therapie umfaßt, werden wir noch an einer anderen Stelle zurückkommen.

#### Fortsetzung der von Bichat, Laënnec, Bayle und Cayol begründeten solidar-pathologischen Richtung.

Erfreulicherweise jedoch wurde die humoral-pathologische Richtung von einigen bedeutenden Männern dieser Zeit bald verlassen, und die Krebslehre wurde von ihnen wieder vom solidar-pathologischen Standpunkt Bichat's, Laënnec's, Bayle's und Cayol's aus bearbeitet.

Récamier und Cruveilhier sind die hervorragendsten Vertreter dieser Richtung.

Joseph Claude Anthelm Récamier<sup>3)</sup> veröffentlichte im Jahre 1829, also zu derselben Zeit, in der Andral's und Lobstein's Arbeiten erschienen, seine Monographie des Krebses, die wir in dem Kapitel über betrachten werden. An dieser Stelle interessieren seine allgemeinen Bemerkungen zur Theorie Anatomie des Krebses.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 64.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 97.

<sup>3)</sup> Geboren 1774, gestorben 1856.

<sup>4)</sup> Recherches sur le Traitement du Cancer par la générale de la même maladie. Paris 1829 (bei Caboni. Bd. II 731 S., mit 7 Tafeln (Abbildungen von Instrumenten, les forces et la Dynamétrie vitales et sur l'Inflammation







in etwas erweiterter Form veröffentlichte,<sup>1)</sup> finden wir seine Ansichten über den Krebs angegeben.

Er definiert den Cancer<sup>2)</sup> als eine „Dégénération cancéreuse“ des normalen Gewebes.

„La dégénération carcinomateuse,“ sagt er, „est une lésion organique de la plus mauvaise espèce, commune à tous les tissus, à tous les organes identique dans tous, aussi générale que l'inflammation.“

Er unterscheidet, wie Laënnec:

1. den Squirrhe, der nicht mit der Induration zu verwechseln wäre, wie dies z. B. Andral tat (cfr. S. 102). Cruveilhier beschreibt den Squirrhe nach seinen Härtegraden und schildert ferner den lobulären Bau desselben:

„Formé d'un tissu fibreux et cellulaire, pénétré d'albumine.“

Die Ursache des Squirrhe wäre eine skrofulöse oder venerische Affektion<sup>3)</sup>.

Nach der ätiologischen Seite hin herrschte nun einmal in der französischen Schule eine große Verwirrtheit und jedesmal, sobald diese Seite der Krebsfrage angeschnitten wurde, — die allerdings das schwierigste Problem darbot, — sehen wir Entgleisungen auf Entgleisungen erfolgen.

Als eine solche muß auch die Ansicht von der venerischen Aetiologie des Krebses gelten. Klugerweise hatten weder Bichat, noch Laënnec, noch Bayle und Cayol die Erforschung der ätiologischen Ursache des Krebses versucht, da sie ja doch nur Hypothesen aufstellen mußten, die sie mit ihren wissenschaftlichen Prinzipien nicht in Einklang bringen konnten.

In bezug auf das Alter, in welchem der Mensch am Squirrhe zu erkranken pflegt, drückt sich Cruveilhier folgendermaßen aus:

„Le Squirrhe attaque le plus communément à cette époque critique, où l'homme et la femme deviennent impropres à la reproduction.“

Als zweite Form des Krebses sieht er das Carcinom an, das er für identisch mit dem Encephaloid oder der Matière cérébriforme Laënnec's hält, wegen der Aehnlichkeit mit dem Kindergehirn. Cruveilhier machte außerdem die Beobachtung, daß die Gefäße des Carcinoms außerordentlich leicht zerreißbar wären. Das Carcinom entwickelt sich aus dem Scirrhus.

Die Degeneration des Krebses äußert sich in drei Formen:

1. die Forme tuberculeuse (cystierte Form),
2. die Dégénération cancéreuse des organes (häufigste, nicht cystierte Form),
3. die Ulcères cancéreux.

Den Schornsteinfegerkrebs — Cancer des ramoneurs (chimney-sweeper Pott's),<sup>4)</sup> der bis dahin in Frankreich unbekannt war, rechnet Cruveilhier hierher. Außerdem fügte er, allerdings erst etwas später, wie wir noch sehen werden, den „Cancer fragile“ und den „Cancer mélanique ou noir“ dieser Gruppe hinzu.

Die wichtigste Entdeckung aber, die Cruveilhier machte, eine Entdeckung, die lange Zeit als direkt

<sup>1)</sup> Ich benutzte „Essai sur l'Anatomie pathologique en général“. 2 Bde. 8°. Paris 1816. Bd. I 400 S., Bd. II 461 S.

<sup>2)</sup> Bd. I, S. 81.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 87.

pathognomonisches Zeichen des Krebses angesehen wurde, war die Auffindung des Krebsstoffes.<sup>1)</sup>

Im März 1827 sprach Cruveilhier über diese Entdeckung in der von ihm (1826) gegründeten „Société anatomique:<sup>2)</sup> „Il ne nous paraît y avoir d'autre différence entre le squirrhe ou cancer dur et l'encéphaloïde ou cancer mou, que dans la quantité du suc lactescent cancéreux, qu'ils contiennent, dans la rapidité avec laquelle il est déposé.“

Diesen Saft charakterisierte er als „Suc blanc, crémeux, galactiforme, miscible à l'eau“.

Die Gefäße werden stark ausgedehnt, reißen auch oft und bilden dann den Fungus haematodes.

Cruveilhier war also der erste Autor, der nicht nur die äußeren, anatomischen Kennzeichen allein schon als maßgebend für die Erkennung des Krebses ansah, sondern auch nach spezifischen Bestandteilen forschte, und einen solchen in dem Krebsstoff gefunden zu haben glaubte.

Nun aber stellte sich die Schwierigkeit heraus, da dieser Saft ja bisher mikroskopisch nicht untersucht war, und man auch sonst nichts Näheres über seine Beschaffenheit wußte, zu welcher Gruppe man diejenigen Tumoren rechnen sollte, die man bisher als solche krebsiger Natur ansah, und bei denen man doch keinen Krebsstoff fand, z. B. bei dem von Cruveilhier selbst entdeckten Colloidcancer. Cruveilhier war jedoch so fest überzeugt von der pathognomonischen Natur des Krebsstoffes, daß er sagte, nur diejenigen Tumoren seien krebsiger Natur, die Krebsstoff enthielten, — also mußte er konsequenterweise den Colloidcancer und alle Colloidtumoren als nicht krebsiger Natur ansehen.

In derselben Arbeit beschäftigte sich Cruveilhier mit der wichtigen Frage des ursprünglichen Ausgangspunktes des Krebses. und er kommt zu dem Schluß, daß es „la charpente fibro cellulaire et aréolaire“ wäre, in welcher der Krebs seinen ursprünglichen Sitz hätte.

Das Kapillarvenensystem, das besonders reichlich beim Encephaloid ausgebildet ist, hält er für eine Neubildung, die in keinem Zusammenhang mit dem allgemeinen Zirkulationsapparat steht. Eine Injektion von einer oberflächlichen Vene in die Tumorenvenen ist nie gelungen, da diese mit dem Krebsstoff angefüllt sind, der von den Venenwänden sezerniert wird.

Eine ausführliche Arbeit veröffentlichte Cruveilhier dann im Dictionnaire de Médecine vom Jahre 1838,<sup>3)</sup> in welcher er u. a. auch die Mammatumoren einer genaueren kritischen Untersuchung unterzog und einige Formen aussonderte, — wie es allerdings auch schon einige Autoren vor ihm, z. B. A. Cooper u. a. getan hatten, — die bisher als Krebs angesehen wurden, deren krebsige Natur er jedoch bestritt.

Besonders behauptete Cruveilhier dies von den fibrinösen Tumoren, die er als „corps fibreux de la Mamelle“, späterhin als „Tumeurs adénoïdes“ bezeichnete. Er stieß aber, wie wir noch

<sup>1)</sup> Auch Bayle und Cayol kannten schon den Krebsstoff (cfr. S. 94), legten demselben jedoch weiter keine Bedeutung bei.

<sup>2)</sup> Bulletins de la Société anat. Mars 1827 (rédigés par M. Lenoir). (Cfr. auch Traité d'Anatomie pathol. génér. Bd. V, S. 167 resp. 171, 227. Paris 1864.)

<sup>3)</sup> Mir leider nicht zugänglich gewesen.

späterhin sehen werden, hierin auf Widerspruch, selbst von Velpeau's Seite.

Fassen wir noch einmal kurz das Resultat dieser für die Krebsforschung so wichtigen Epoche der französischen Schule zusammen, so sehen wir, welche Fortschritte Bichat und seine Schüler Laënnec, Bayle und Cayol zu verzeichnen hatten, solange es sich um die grob pathologisch-anatomische Seite der Krebslehre handelte, und solange die Autoren sich auf solidar-pathologischem Gebiet bewegten.

Die wissenschaftliche Einteilung der Geschwülste in homologe und heterologe, die Auffassung, daß der Scirrhus eine selbständige Krebsform sei, die Aufstellung der neuen Krebsgruppe *Ulcères cancéreux*, die Absonderung vieler Tumoren als nicht krebserig Natur, die Entdeckung des Krebssafts sind Errungenschaften, auf denen späterhin die Forscher als auf einem soliden Fundament weiterbauen konnten.

Wir sehen aber auch einen Rückschritt in der Krebslehre, sobald die Autoren das ätiologische Problem und zwar nach der vitalen Richtung in humoral-pathologischer Art zu erforschen versuchten.

Da stellten sich Hypothesen auf Hypothesen ein, und in dieser Beziehung ist die Krebslehre fast auf dem Standpunkt der Alten stehen geblieben.

Wir haben gesehen, wie am Ende des 18. und im Anfang des 19. Jahrhunderts hauptsächlich von englischen und französischen Autoren die Krebslehre weiter ausgebaut und durch manche neue Entdeckung weiter geklärt worden ist.

Aus anderen europäischen Ländern ist nichts Erwähnenswertes aus dieser Epoche zu berichten, nur in Italien (Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts), das seit der Renaissance und besonders seit Marc Aurelius Severinus<sup>1)</sup> und Morgagni<sup>2)</sup> keine hervorragenden Krebsforscher mehr hervorgebracht hat, — beschäftigte sich zu dieser Zeit ein hervorragender Anatom und Chirurg, Antonio Scarpa,<sup>3)</sup> etwas intensiver mit der Krebsfrage.<sup>4)</sup>

Auch Scarpa betrachtet den Scirrhus noch als Vorstadium des *Cancers*, der seinen Sitz in den äußeren, konglomerierten Drüsen (Brust, Parotis, Hoden etc.) hat und von den Schleimhäuten ausgeht; alle anderen Indurationen sieht er als nicht krebserig an.

Scarpa teilte noch die bemerkenswerte Tatsache mit, daß die Talgdrüsen bei Hautkrebsen vergrößert seien.

Die Fungusfrage, die schon so viel Verwirrung angerichtet hatte, wurde durch Scarpa noch komplizierter. Er legte dem Fungus die Bezeichnung „*Struma*“ bei; diese Bezeichnung ist von fast allen italienischen Autoren angenommen worden. Nach Scarpa entsteht der Markschwamm nur im Zellgewebe unter der Haut, aber nie in der Substanz der Eingeweide.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 38.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 62.

<sup>3)</sup> Professor in Pavia (1752–1832).

<sup>4)</sup> Ich benutzte: *Sullo Scirro e sul Cancro. Memoria del Cavaliere Antonio Scarpa.* Pavia 1825. 29 S. 4<sup>o</sup> und 1 Abbildung. Cfr. auch S. 86.

Die skrofulösen Geschwülste hält Scarpa für identisch mit dem Markschwamm. „La scrofolo e la struma verisimilmente di commune origine invadono“ (S. 7).

### Die Lehre von der Krebskrankheit im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts in Deutschland.

Wir haben gesehen,<sup>1)</sup> wie wenig Fortschritte die Krebslehre am Ende des 18. Jahrhunderts in Deutschland gemacht hatte, wie alle Theorien, — die atra bilis, — die Cartesianische Lymphtheorie — die Stasis u. a. bei der Krebskrankheit eine Rolle spielten, und daß infolge der vielen Hypothesen und der geringen, positiven anatomischen und anatomisch-pathologischen Ausbeute, das Krebsproblem fast noch auf demselben Standpunkt war, wie zu den Zeiten der alten Autoren.

Welche Ansichten man in Deutschland noch am Ende des 18. und am Anfang des 19. Jahrhunderts über den Krebs hatte, ersieht man am deutlichsten aus den Schriften von

August Gottlieb Richter,<sup>2)</sup> eines der angesehensten Chirurgen aus dieser Zeit. In seinem weit verbreiteten Lehrbuch<sup>3)</sup> teilt er die Geschwülste ein:

1. in entzündete,
2. unentzündete.

Zu den letzteren rechnet er den Krebs.

Unter Scirrhus<sup>4)</sup> verstand Richter „eine Verhärtung, sie entstehe an welchem Theile und von welcher Ursache sie wollte“ (§ 426). Der Scirrhus entsteht aus inneren und äußeren Ursachen.

Zu den inneren Ursachen rechnet er Gicht, Skrofeln, Lues, gehemmte Sekrete, vorzüglich aber scheint der Scirrhus atrabilarischen Ursprungs zu sein. Melancholisches Temperament, Verdickung und Stockung der Säfte trage viel zur Erzeugung des Scirrhus bei.

Zu den äußeren Ursachen rechnet er das Trauma und das Korsett („die verfluchte Erfindung der Pampadour!“).

Der Scirrhus kann krebsig werden, dann bricht er auf und verwandelt sich in ein bösartiges Geschwür. Im ersten Falle heißt er verborgener, im letzteren offener Krebs. Der Scirrhus bleibt oft gutartig.

Der Krebs als solcher ist nach Richter keine eigene Krankheit, sondern ein Geschwür, wie jedes andere, und von diesen nur dadurch unterschieden, daß es durch Hinzutritt des „Krebszunders“, einen stärkeren und heftigeren Verlauf nimmt.

Der Krebs hat keine eigenen, pathognomonischen Merkmale und hat einen so verschiedenen Verlauf, daß man ihn nicht immer für eine und dieselbe Krankheit halten kann. Am häufigsten ist er atrabilarischen Ursprungs, also eine Aeüßerung der Dyskrasie.

Den Brustkrebs hält er für den schlimmsten, den aus dem Scirrhus entstehenden für schlimmer, als den aus anderen Ursachen hervorgerufenen.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 67 ff.

<sup>2)</sup> Professor in Göttingen (1742—1812).

<sup>3)</sup> Ich benutzte: „Anfangsgründe der Wundarzneykunst.“ Göttingen 1782—1804. 3 Bde. 8°, Bd. I (1782) 564 S., Bd. II (1802) 504 S., Bd. III (1804) 524 S., mit vielen Kupfertafeln (Abbildungen von Instrumenten!).

<sup>4)</sup> Bd. I, S. 257.



Er unterscheidet beschränkte (gutartige), und um sich greifende (böartige) Afterorgane; letztere entstehen aus den ersteren oder sind von vornherein böartig.

Der Krebs ist die Ursache einer Diathese (skrofulöser, gichtischer oder luetischer Natur), und zwar entsteht im drüsigen Teil zuerst der Scirrhus, dann der offene Krebs, in nicht drüsigen Teilen der Blutschwamm (*Fungus haematodes*) und der Markschwamm (*Fungus medullaris*).

Kritischer und wissenschaftlicher bearbeiteten die Krebsfrage in Deutschland zu dieser Zeit — Rust, — Otto und besonders v. Walther.

Johann Nepomuk Rust<sup>1)</sup> bekämpfte in seiner Schrift über die Geschwülste<sup>2)</sup> hauptsächlich die Ansichten Richter's über den Krebs. Rust hält im Gegensatz zu Richter den Krebs für eine spezifische Krankheit<sup>3)</sup> und zwar aus folgenden Gründen:

1. wäre der Verlauf abhängig von dem erkrankten Organ;
2. die von Richter angeführten, verschiedenen Momente wären nur die mittelbaren Ursachen zur Krebserkrankung; die Krebsdisposition ist nach Rust etwas Spezifisches, was sich in der Vererbbarkeit ausdrückt, von der Rust viele Beispiele anführt;
3. der Krebs hat spezifische, äußere Symptome, die ihn von anderen Geschwüren unterscheiden (umgeschlagene Ränder, eigentümliche Jauche, blumenkohlähnliche Auswüchse etc.);
4. ist der klinische Verlauf anders wie der der gewöhnlichen Geschwüre, anderenfalls läge ein Irrtum in der Diagnose vor.

Rust nimmt für die Entstehung des Krebses ein eigenes, spezifisches Gift an, aber worin dies bestünde, wüßte man nicht. Jedenfalls hält er in sehr vernünftiger Weise die zu seiner Zeit besonders stark kultivierte chemische Untersuchung der Krebsjauche auf Alkaleszenz oder Säure, oder auf hepatisches Gas (Crawfort. cfr. S. 101) für gar nicht maßgebend.

Das Gift bildet sich mehr in sezernierenden als in lymphatischen Drüsen. Es entsteht durch Degeneration des Scirrhus, wodurch ein heterogener Stoff als Produkt sich bildet, der nach Rust ansteckungsfähig ist; für diese Behauptung führt er aus der Literatur<sup>4)</sup> mehrere Beispiele an.

Der Krebs ist erst örtlich und wird dann durch diesen unbekannten Stoff zu einem Allgemeinleiden, während die Skrofelgeschwüre erst dann entstehen, wenn im Organismus bereits eine Krankheit vorhanden ist.

Das Verdienst von Rust besteht also darin, daß er die herrschenden Ansichten kritisch prüfte und auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen suchte. In seiner, wenn auch nur hypothetischen

<sup>1)</sup> (Geboren 1775, gestorben 1840, bedeutender Chirurg, erst in Wien, später in Berlin.

<sup>2)</sup> *Helkologie oder über die Natur, Erkenntnis und Heilung der Geschwüre.* Wien 1811. 2 Bde. 8°, Bd. I 303 S., Bd. II 288 S.

<sup>3)</sup> Bd. I, S. 40.

<sup>4)</sup> Aus der Salzburger mediz. Zeitung 1809. Bd. I, p. 190 (mir nicht zugänglich gewesen). Die negativen Alibert'schen Experimente hält Rust nicht für maßgebend. (Cfr. S. 101.)

Ansicht über die Pathologie des Krebses stellt er eine verständnisvolle und fast prophetische Theorie auf, deren Beweis allerdings weder zu seiner, noch zu einer späteren Zeit erbracht werden konnte.

Die deutschen Autoren hatten bisher nur die klinisch-ätiologische Seite der Krebskrankheit studiert und die anatomisch-pathologischen Forschungen, die von den Franzosen und Engländern zu dieser Epoche so sehr in den Vordergrund gestellt waren, ganz vernachlässigt.

Nur Adolf Wilhelm Otto<sup>1)</sup> würdigte die pathologisch-anatomische Richtung in der Krebspathologie und bereicherte unsere Wissenschaft mit einer klassischen, wenn auch nur grob makroskopischen Beschreibung einer bis dahin unbekannten alveolären, krebsigen Gallertgeschwulst des Magens, die er wegen ihres eigenartigen Baues, der weder mit dem Scirrhus, noch mit dem Steatom Aehnlichkeit hatte, folgendermaßen beschrieb:<sup>2)</sup>

„Die Grundlage der Masse ist ein Gewebe von unendlichen, sich durchkreuzenden, sehr festen, glänzend weißen, sehnartigen Fasern und Blättchen, wozwischen sich aber lauter Zellen befinden, die von der Größe des Sandkorns bis zu der der größten Erbsen zunehmen. — Bisweilen sind diese Zellen geschlossen, häufig auch mit den benachbarten kommunizierend, — alle enthalten eine sehr zähe, helle, ganz durchsichtige Gallerte.“

Die Bedeutung dieses Befundes werden wir noch späterhin erörtern.

Bei den geringen anatomischen Kenntnissen, die man in Deutschland von dem Krebs hatte, — man hielt ja fast jede Induration für einen Scirrhus, — wurde jeder Fortschritt in der Erkenntnis dieser dunkeln Krankheit mit Freuden begrüßt. So fand auch die von England ausgehende Lehre vom Fungus haematodes in Deutschland begeisterte Anhänger, aber da jeder englische Autor etwas anderes darunter verstand, trat auch in Deutschland eine große Verwirrung ein.

Die Franzosen nahmen die Lehre nicht an, sie glaubten vielmehr, wie wir gesehen haben, daß die Engländer unter Fungus haematodes die Telangektasien verstanden (Haematonecrose der Franzosen, nach Alibert so genannt); deshalb rechneten die Franzosen auch das Aneurysma per anastomosin hierher.

Dann kam, um die Sache zu klären, die Abtrennung des Fungus medullaris vom haematodes durch Maunoir (cfr. S. 84), und dadurch wurde die Fungusfrage noch verwirrt.

In Deutschland bemühte sich nun am meisten Philipp Franz von Walther<sup>3)</sup> darum, dieses Gebiet der Krebspathologie, das er selbst für eines der schwierigsten und dunkelsten Probleme in der Medizin hielt, aufzuklären.

In mehreren Artikeln in dem von ihm mit Graefe im Jahre 1820 begründeten Journal sucht er dieser Frage näher zu treten.

von Walther verfügte selbst über eine ausgedehnte Erfahrung

<sup>1)</sup> Geboren 1786, gestorben 1845, pathol. Anatom in Breslau.

<sup>2)</sup> Seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologie. 1. Heft. Breslau 1816. 4<sup>o</sup>. 139 S. mit mehreren Kupfertafeln. Beobachtung 75, S. 119.

<sup>3)</sup> Geboren 1782, gestorben 1849, schon mit 21 Jahren zum Doktor promoviert, im Alter von 22 Jahren Professor in Bamberg, später in Landshut, 1818 in Bonn.



in der Krebskrankheit und über zahlreiche, gute Beobachtungen. Er hielt alle in der Ueberschrift seines Artikels<sup>1)</sup> angeführten Gruppen für selbständige Krankheiten, keine wäre eine Varietät der anderen, sie sind vielmehr nur in der genannten Reihenfolge miteinander verwandt, so z. B. der Scirrhus mit dem harten Krebs, die Telangektasie mit dem Blutschwamm. Im Mittelpunkt der ganzen Reihe koinzidieren wahrer Krebs und Markschwamm, und dieser Koinzidenzpunkt ist das Carcinom<sup>2)</sup> der Franzosen.

von Walther unterscheidet klinisch den echten Scirrhus von den anderen, einfachen Verhärtungen. Der echte Scirrhus besitzt ein Assimilationsvermögen, 1. das benachbarte Zellgewebe in scirrhöses Gewebe umzuwandeln, 2. sekundäre Scirrhen in benachbarten und entfernten Orten hervorzurufen, 3. auf die ganze Konstitution zurückzuwirken.

Walther wendet sich dann gegen die schon erörterten Anschauungen Scarpa's (S. 109), der den Krebs für ein Folgestadium des Scirrhus hielt.

Nach Walther jedoch ist der Krebs (cfr. auch die Ansichten von Rust S. 112) ein Geschwür von „spezifischer Natur“, welches mit einer konstitutionellen Krankheit in einem eigentümlichen Wechselverhältnisse steht, und welches ohne Zerstörung seiner Oberfläche bis zu einer gewissen Tiefe nicht geheilt werden kann.

Walther unterscheidet den trockenen oder Verwitterungskrebs (besonders im Gesicht vorkommend) von dem ulcerierten, der sich durch den spezifischen Geruch, die fressende Eigenschaft der Krebsjauche und durch die Physiognomie des Kranken kenntlich macht.

Welche Vorstellung Walther jedoch von der pathologischen Anatomie des Krebses hatte, ersieht man daraus, daß er dieselbe kurz dahin zusammenfaßte:

„Wenn organische Teile eine gewisse Entartung des bildenden Stoffes erfahren haben und dann ulceriert werden, so sind sie krebshaft. Diese Vorbereitung geschieht teils durch den Scirrhus, teils durch Warzen.“

Walther hält das Medullarsarkom der Engländer und das Carcinom der Franzosen, besonders nach der Lehre von Breschet (cfr. S. 98), für identisch, ebenso hält er die Struma Scarpa's (cfr. S. 86) für einen weichen Krebs oder Markschwamm, da es sich nach der Beschreibung um eine gallertige und nicht um eine käseartige Masse, die für skrofulöse Geschwüre charakteristisch wäre, handelte; auch hätten Struma und Markschwamm klinisch einen ganz anderen Verlauf.

Also, das Carcinom der Franzosen, Medullarsarkom der Engländer, Struma der Italiener, Markschwamm der Deutschen sind nach Walther synonym.

Dann aber wendet sich Walther gegen Maunoir,<sup>3)</sup> der den Fungus medullaris vom Fungus haematodes trennte, den er mit den

<sup>1)</sup> Besonders in dem Artikel: Ueber Verhärtung. Scirrhus, harten und weichen Krebs, Medullarsarcom, Blutschwamm und Aneurysma per anastomosis im Journal der Chirurgie und Augenheilkunde, herausgegeben von C. F. Graefe und Ph. von Walther. Berlin 1820. Bd. I. S. 55–105.

<sup>2)</sup> Was die Franzosen zu dieser Zeit unter Carcinom verstanden, haben wir bereits oben S. 99 erörtert.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 85.



Welchen Begriff man kurz vor der epochalen Veröffentlichung Johannes Müller's von der Krebspathologie im allgemeinen hatte, ersieht man am besten aus dem im Jahre 1825 erschienenen Compendium von Schmalz (Versuch einer chirurg.-mediz. Diagnose), der noch eine Einteilung des Krebses in der Art des Celsus lehrte, und ein Ulcus cancrum, einen Cancer apertus und genuinus, das Noli me tangere, und den Lupus cancrum unterschied, ferner einen Blut-, Haut- und Zellgewebeskrebs, einen Knollenkrebs des Magens, der besonders nervige Teile befällt, und schließlich den Schornsteinfegerkrebs, Carc. asbolicum (*ἄσβολος* = Ruß).

Auch aus einem Artikel im Jäger'schen Handwörterbuch der gesamten Chirurgie und Augenheilkunde, Leipzig 1837,<sup>1)</sup> gewinnt man eine Uebersicht über die damalige allgemeine Auffassung von der Krebslehre.

Man unterschied damals 1. einen harten Krebs, 2. einen weichen Krebs, 3. einen Pigmentkrebs, 4. einen Blutkrebs; ferner klinisch ein Stadium scirrhum und carcinomatosum, einen Cancer apertus und eine Dyscrasia carcinomatosa.

Den Sitz des Krebses verlegte man in die Schleimdrüsen der Schleimhäute, in die Papillarkörper und in das submuköse Zellgewebe.

Die Definition des Krebses lautete: Krebs ist eine, durch allgemeine Dyskrasie bedingte Ablagerung eiweißstoffartiger Substanzen aus dem Blut in das Gewebe drüsiger Organe, wodurch eine neue, das normale Gewebe verdrängende Substanz gebildet wird, welche sich organisiert, späterhin erweicht, das Mutterorgan zerstört und durch Entwicklung einer allgemeinen Säftemischung den Tod herbeiführt.

Etwas genauer müssen wir an dieser Stelle noch die dritte und vierte Gruppe des Krebses erörtern.

Der Pigment- und Blutkrebs war bereits hin und wieder als eine Abart des Krebses von einzelnen Autoren beschrieben worden. Da diese Einteilung zu dieser Zeit nunmehr eine bleibende geworden war, wollen wir noch kurz die Entwicklungsgeschichte der Lehre von diesen beiden Krebsarten näher beleuchten.

Die Melanose wird bereits von Morgagni<sup>2)</sup> (melanotische Lungen) erwähnt. Genauer beschrieben wurde die Melanose von Dupuytren, so benannt aber erst von Laënnec im Jahre 1806.

Bayle und Cayol<sup>3)</sup> rechneten die melanotischen Tumoren nicht zu dem Cancer, während Meckel und von Walther<sup>4)</sup> ihre Bösartigkeit erkannten und sie „bösartige Melanose“ oder „pigmentierten Markschwamm“ nannten. Dann wurden viele Einzelbeobachtungen, besonders des Auges, beschrieben von Wardrop 1809, Burns 1811, Cullen, Carswell,<sup>5)</sup> Andral<sup>6)</sup> u. a.

Eine ausführlichere Monographie über die Melanose veröffent-

<sup>1)</sup> Wörterbuch der gesamten Chirurgie und Augenheilkunde, herausgegeben von Walther, Jäger und Radius. Leipzig 1837. Bd. II. Cfr. auch Schmidt's Jahrbuch. 1838.

<sup>2)</sup> De sedibus et causis. Litt. IV, Nr. 4. Cfr. Note S. 62.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 94. •

<sup>4)</sup> Berliner Encyclopädie, Bd. 22, S. 693.

<sup>5)</sup> Transact. of Med. Chir. Soc. Edinburg. Vol. i. p. 264.

<sup>6)</sup> Précis d'Anat. pathol. T. I, p. 459. Cfr. auch Observations on the History Pathologie and Treatment of Cancerous Diseases by Oliver Pemberton. London 1858. 38 S. mit 4 Tafeln.

lichte dann G. Breschet.<sup>1)</sup> Zunächst gab Breschet an, daß die schwarze Farbe bei den melanotischen Tumoren nicht allein charakteristisch wäre, sondern daß verschiedene Farbenübergänge von braun bis gelb vorhanden wären; bemerkenswert wäre jedoch, daß der melanotische Tumor keine Gefäße und Nerven enthielte:

„Ces matières me semblent être le produit d'une sécrétion plutôt que le résultat de la décomposition ou de la dégénérescence d'un tissu“ (S. 3).

Breschet fand die Melanose in allen Organen des Menschen, auch beim Tiere, in zwei Formen, als Melanose enkystée und in der Form von Pseudomembranen.

Die chemische Untersuchung der schwarzen Substanz ergab (nach Lassaigne):

1. gefärbtes Fibrin, 2. eine Substanz, die sich in Schwefelsäure und Sodalösung rot färbt, 3. etwas Eiweiß, 4. einige Kalk- und Phosphorsalze, Substanzen also, die nach Breschet auch im Blut vorhanden wären, deshalb nahm er an, daß die Melanose sich aus dem Blut bilde.

Die schwarze Farbe entsteht nach Breschet (der, wie wir gesehen haben, die Broussais'sche Lehre eifrig verteidigte) durch eine Subinflammation des Blutes.

Die Sekrete dieser Entzündung werden dann als Depôts abgelagert. (Uebrigens vergleicht er die schwarze Materie mit der schwarzen Farbe der Choroidea!)

Breschet hält die Melanose für nicht krebsiger Natur; derselben Ansicht ist auch Martin Solon, der Verfasser des Artikels Melanose (im Dict. de Med., Paris 1834, Bd. XI).

Wie wir späterhin sehen werden, stellte Johannes Müller eine eigene Form auf: das Carcinoma melanodes (von Alibert Cancer mélané genannt).

Die Frage, woher die schwarze Farbe käme, verursachte den Forschern viele Schwierigkeiten. Müller ließ das Pigment aus dem Blutrot entstehen; das Pigment hätte an und für sich nichts Spezifisches, es zeige nur die Bösartigkeit an.

Derselben Ansicht ist noch im Jahre 1851 Franz Schuh,<sup>2)</sup> der den Cancer melanodes als pigmenthaltigen Markschwamm auffaßte, entstehend durch Umwandlung des Blutrotes. Die chemische Untersuchung ergab Faserstoff, Blutrot, drei Arten von Fett, viel phosphorhaltigen Kalk und Eisensalze (also, dasselbe Resultat wie bei der chemischen Untersuchung von Breschet, die 30 Jahre früher angestellt worden war).

Auch Schuh war noch der Ansicht, daß der Cancer melanodes vom Blut ausgehe, jedoch gebührt den deutschen Autoren das Verdienst, die Bösartigkeit der melanotischen Tumoren erkannt zu haben.

Auch der Blutcancer blieb lange Zeit in der Pathologie des Krebses als eine besondere Form bestehen. Zuerst beschrieb den Blutkrebs Langstaff im Jahre 1817.<sup>3)</sup> Man glaubte allgemein, daß

<sup>1)</sup> Considérations sur une Altération organique, appelée Dégénérescence noire. Melanose, Cancer Melané etc. Paris 1821. 8°. 24 S. mit einer kolorierten Tafel.

<sup>2)</sup> Geboren 1804, gestorben 1865, bedeutender Chirurg, erst in Salzburg, dann in Wien. „Ueber die Erkenntnis der Pseudoplasmen.“ Wien 1851. 354 S. 8°. Wir kommen noch späterhin auf diesen Autor zurück.

<sup>3)</sup> Med. chir. Transact. London 1817. Bd. 8, p. 286.

der Blutkrebs sich innerhalb der Venen bilde, und Velpeau demonstrierte als einer der ersten im Jahre 1824 in der Académie de Médecine einen solchen intravenösen Cancer. (Cas remarquable de maladie cancéreuse 1825.) Jedoch bemühte sich Velpeau vergeblich, die spezifischen Krebselemente im Blut zu finden.<sup>1)</sup>

Einer der eifrigsten Vertreter der Bluttheorie war, wie wir gesehen haben,<sup>2)</sup> Andral, der den in den Venen flottierenden Krebs aus dem Fibrin entstehen ließ.

Auch Virchow huldigte in der ersten Zeit noch dieser Anschauung (cfr. Virch. Arch., Bd. I, S. 112), da er sechsmal Krebs innerhalb großer Venenstämme beobachtet hatte.

In England bildete besonders Carswell<sup>3)</sup> die Lehre vom Blutkrebs aus. Nach diesem Autor existieren die Krebselemente schon vor Bildung des Tumors im Blut und lagern sich dann in den einzelnen Organen ab.

Man hielt die Krebselemente allgemein für etwas Flüssiges; diese Elemente zirkulieren aber nur im schwarzen Blut (Venen). Nun beschrieb aber Hasse einen Fall von carcinomatösen Massen in der Vena pulmonalis, die bekanntlich rotes Blut führt, dadurch wurde die Carswell'sche Hypothese wieder hinfällig.

Rokitansky stellte nun eine eigene Venenkrankheit auf, die Phlebitis cancerosa,<sup>4)</sup> indem er annahm, daß der Venenkrebs sekundär von der inneren Venenwand anklebenden Krebsmasse sich bilde, eine Lehre, die besonders von Hermann Meyer<sup>5)</sup> in Zürich weiter ausgebildet wurde, während Cruveilhier eine Primärerkrankung der Kapillarvenen angenommen hatte.

Pierre Bérard und Broca<sup>6)</sup> schieden, wie wir später noch sehen werden, den Blutcancer als besondere Varietät aus und wollten nachgewiesen haben, daß es sich in allen Fällen um einen Durchbruch des Krebses in die Venen von außen handelte.

Die richtige Deutung der Krebsmassen in den Venen ist erst einer späteren Zeit vorbehalten geblieben.

Man wird die Verdienste eines Johannes Müller um so mehr zu würdigen wissen, wenn man sieht, in welch traurigem Zustand er die Krebspathologie, besonders nach der pathologisch-anatomischen Seite hin, in Deutschland vorfand, zumal von Frankreich und England aus in dieser Beziehung doch schon bedeutende Fortschritte zu verzeichnen waren; allerdings nach der ätiologischen Richtung hin konnten auch diese Autoren nur Hypothesen bieten.

Wir fügen hier nun zum Schluß ein Verzeichnis von Monographien mehr allgemeinen Inhalts aus der Krebsliteratur in chronologischer Reihenfolge an, bis zur Zeit Johannes Müller's, Schriften.

<sup>1)</sup> Arch. génér. de Médecine 1825. Revue méd. 1825. T. I p. 217—343, T. II p. 177, T. III p. 257.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 102.

<sup>3)</sup> The Cyclopaedia of Practic. Med. London 1834 (mir nicht zugänglich gewesen). Cfr. auch Traité des Tumeurs par Paul Broca. 2 Bde. Paris 1866—69. Bd. I (1866) 545 S. gr. 8, Bd. II (1869) 538 S.

<sup>4)</sup> Handbuch der pathol. Anatomie. 1844. Bd. II, S. 651.

<sup>5)</sup> Ueber krebsige Phlebitis: Zeitschr. f. rat. Med. von Henle und Pfeuffer. Heidelberg 1853. Bd. III, S. 136.

<sup>6)</sup> Cfr. Mém. de l'Acad. de Méd. Paris 1851. T. XVI. p. 603. Cfr. auch S. 109 (Récamier's Untersuchungen!).

die im Text nicht haben berücksichtigt werden können, weil sie nichts wesentlich Neues enthielten und mir teilweise auch nicht zugänglich waren.

Die Monographien über Erkrankung der einzelnen Organe, Behandlung usw. werden wir späterhin noch aufführen.

### Literatur.<sup>1)</sup>

- Crassus, Hieronymus Utinensis:** *Tractatus de tumoribus praeter naturam de solutione continui, de ulceribus.* Venet. Ziletus 1562.
- Tanequin, Guillemet:** *Le Questionere des tumeurs contre nature.* Lyon 1579.
- Bruckschmidt, Joh.:** *De tumoribus praeter naturam.* Basil. 1596.
- Perdulcis, Barth et J. de Fournier:** *Diversa tumorum curatio.* Paris 1601.
- Fabridius, Mart.:** *De cancro non ulcerato seu apostematoso.* Basil. 1602.
- Rumpf:** *De Cancro.* Basil. 1608.
- Rudellus:** *De Carcinomate.* Basil. 1620.
- Baldutti, Valerii:** *Tumorum omnium praeter naturam curandi methodus.* Venet. 1612.
- Dissertation. inaug. von Wolpland (1604), Holstein (1608), Hochreuter (1682) über Skirr (Basel); Tissot (1718), Melchior (1729) und Kaauw 1738 (Leiden); Burkard (Rostock 1727), Wedel, G. G. W. Hamburger (Jena 1731).**
- de Houppeville, G.:** *La Guérison du Cancer au Sein.* Rouen 1693.
- Figier, J.:** *La grande chirurgie des tumeurs.* Lyon 1656/57.
- Schilling:** *Καρκινώματος αναγωγία.* Diss. Argentorat 1649.
- Bocerus, Chr.:** *De cancro in genere.* I.-D. Lipsiae 1661.
- Schneider:** *De Cancro.* Wittenb. 1665.
- Alliot, E.:** *Phaenomena carcinomatosa.* Paris 1665.
- Blondel, Fr.:** *Epist. de cura carcinomat. absque ferro vel igne.* Paris 1666.
- Theremin:** *Traité des tumeurs (Opera omnia).* Paris 1669.
- Wisemann:** *De Tumoribus.* London 1676.
- Brown, J.:** *Compleat treatise of praeternat. tumors.* London 1678.
- Blendinger:** *De Cancro.* Erfordii 1677.
- Cronwell:** *De tumoribus in genere.* Leiden 1682.
- Neuenhahn, Joh. Lud.:** *I.-Diss. carcinomatis malignitatem exhibens.* Altdorf 1685.
- Schuchius, Joh. Godofr.:** *I.-Diss. de Cancro (Praes. Eccard. Leichnerus).* Erfordiae 1687.
- Camerarius, E.:** *Caustica medicamenta ad auferendos tumores.* 1697.
- Alliot, J. B.:** *Traité du Cancer.* Paris 1698.
- Gendron, Deshayes:** *Sur la nature et la guérison des Cancers.* Paris 1701.
- Klug:** *De tumoribus in genere.* Duisburg 1703.
- Buermann:** *De Carcinomate.* Leiden 1708.
- Beckett, W.:** *New Discoveries relating to the cure of Cancer ...* London 1711.
- Tuber:** *Diss. de Cancro Mammae ejusque novo erstirpendi methodo.* Traject. ad Rh. 1721.
- Perthes, Just.:** *Diss. de cancro mammarum (Praes. Ludolf).* Erfordiae 1726.
- Alberti, Mich.:** *Diss. de Cancro.* Halae 1731.
- Trichmeyer:** *Diss. de Cancro in specie mammar.* Jenae 1732.
- Gosky, Chr. Willh.:** *Diss. de Cancro (Praes. Mich. Alberti).* Halae 1731.
- Lopez, Bernardo:** *Triunfos Partidos Entre el Cancro Obstinado y el Cirujano Advertido.* Madrid 1737. (28 S., enthält Zitate aus Etmüller, Fallopio u. a. und Mitteilungen über den Gebrauch des Arseniks.)
- Deldier, A.:** *Diss. sur la nature et la guérison des tumeurs.* Paris 1738.
- Martinez, J. de Carmon:** *Triumpho Conseguido del Cancro Obstinado. Por el Cirujano Instruido.* Madrid 1738.
- Perillo y Glorro:** *Impugnacion de los triunfos partidos entre el cancro obstinado etc.* Madrid 1738.
- Oettinger, F. C.:** *De Beiladonna tamquam in cancro imprimis occulto.* Halae 1739. I.-D. (Mich. Albert. Praes.).
- Facher:** *Diss. sur le Cancer des Mamelles.* Besançon 1740.
- Grashuys, J.:** *Exercit. de Scirrho et Carcinomate.* Amstelod. 1742.
- Schaezel, Chr.:** *Cancer, Krebs, Wolff, Noli me tangere.* I.-D. Jena 1746.
- Quadrio, G. M.:** *Nuovo metodo per curare agui Canchero.* Venez. 1750.
- Hamburger, Georg:** *De Scirrho.* I.-D. Jena 1751. (Cataplasmawirkung!)
- Langguth:** *De potiss. Cancri mammar. Caus.* Wittenb. 1752.

<sup>1)</sup> Außer den im Text bereits angeführten Schriften.



- Endtern, C. E.:** Sammlung vom verborgenen und offenen Krebs. Hamburg 1753.
- Norford, W.:** Essay on the method of treating Cancer Tumores. London 1753.
- Lambergen:** Lect. inaug. sistens Ephemeridem persanati carcinomatis. Groningae 1754.
- Perry, C.:** Mechanical account of the hysteric. passion with an append. on Cancer. London 1755.
- Büchner, A.:** (Praes. Car. Cless). De medicamentor. Mercurial. usu in cancro. Halae 1755.
- Berchermann, J. Ph.:** Abh. vom Krebs. Frankfurt 1756.
- Kaltschmidt (Gladbach):** De Scirrho in genere. Jenae 1759.
- Böhmer:** Diss. de Cancro occulto et aperto. Halae 1761.
- v. d. Haar:** Verhandeling over de Natur en Aart van de Klierkurest en Kankergezwellen. Amsterd. 1761.
- Stegwart:** Diss. sistens Hist. Mammae cancos.
- Mangoldt u. Bagkmann:** De generibus et speciebus tumorum. Tübingen 1763. Erford. 1764.
- Burrows, J.:** Practic. essay on Cancers. London 1767.
- Marae, F. X. de:** Tractat. de Cancro et Spina ventosa. Viennae 1767.
- Gamet, J. M.:** Lettre ... sur les effets d'un remède contre les Malad. cancér. Paris 1767.
- *Théorie nouv. sur les malad. cancér.* 1772.
- *Traité des Affect. cancér.* 1777. (Nur kompilatorisch!)
- Hill, Jac. u. Joh.:** Cases in Surgery particul. of cancers. Edinburgh 1772.
- *Plais and useful Directions for those who are affected with Cancers.* London 1773.
- Devens, C. M.:** I.-Diss.: De Fungo cancroso ex verruca orto. Agentorat. 1772.
- Gooch, Benjamin:** Quecksilbersublimat bei Krebschäden. Norwich 1773.
- Lisle, de:** Traité du vice cancéreux. Paris 1774.
- Merula, Gaet.:** Riflessioni sulla Natura ... dei Cancri. Florenz 1775 (mit Kupfertafeln).
- Gesner, J. Aug. Phil.:** Abh. vom ächten Krebs. Nördlingen 1776.
- Hopkins:** De Scirrho et Carcinomate. Edinb. 1777.
- Lerche:** Diss. observat. de cancro mammar. sistens. Göttingen 1777.
- Gescher:** Heelkundige Mengelstoffen. Amsterd. 1778.
- Camper, P.:** Verh. over den waaren Aart der Kankervording. Amsterd. 1779.
- Rowley, W.:** Select. Cases in Scirrhus ... London 1779.
- Stephan, Friedrich:** Disput. de Signis Cancri. Lipsiae 1782.
- Flores, Joseph:** Especifico nuevo amente descubierto en el Reyno de Goatemala para la curacion radical del horrible mal del cancro. Madrid 1782. (12 S., empfiehlt den Gebrauch der Eidechsen innerlich und äußerlich, eine bei den Indianern übliche Methode der Krebsbehandlung.)
- Clarke:** Diss. de Cancro. Edinb. 1784 (nach Rust; nach Köhler schon 1744 erschienen).
- Jänisch, J. H.:** Abh. vom Krebse und der besten Heilart desselben. Petersburg (1784, 1793 u. 1804). (Empfehlung von Bleiweiß!)
- Hahn:** Diss. de Cancro occulto et aperto. Gießen 1784.
- D. van Gescher's** Verh. über die Natur und Heilung der verschiedenen Arten von Geschwülsten. (Aus dem Holländischen.) 1786.
- Nicolat, C. B.:** Abh. über Entzündung und Eiter, Brand, Skirrh und Krebs. 2 Bände. Jena 1786.
- Barfoth:** De Criteriis et remediis Cancri. London 1787.
- Stetdele:** Versuch einiger spezifischer Mittel wider den Krebs. Wien 1788.
- Bell, G.:** Thoughts on the Cancer of the Breast. London 1788.
- Bertrandt:** Abhandlung von den Geschwülsten. 1788.
- Römer, Jac.:** Ueber den Nutzen und Gebrauch der Eidechsen in Krebschäden. Leipzig 1788.
- Rameux, de:** De Scirrho et Cancro. Oenderg 1788.
- Teurons Heinrich:** Abh. vom Krebse. Aus dem Englischen. Duisburg 1790.
- Braune, C. G. C.:** Quaedam de Carcinomatis scmiotice. Lipsiae 1791.
- Howard:** Plan for the relief of Cancer. London 1792.
- Pearson, Joh.:** Pract. observat. on Cancer complaints. London 1793.
- Brach:** Cur resect. Scirrh. aut Carcinomat. iisdem aut vicin. part. saepissime redeat? Cöln 1794.
- Sömmering, Th.:** De morbis vasorum absorbentium. 1794. („Plus una vice carcinoma mammae cultro feliciter sanari relictis glandulis axillaribus non parum tumidis.“)
- Pflster:** Diss. de Cancri spec. quad. circa Rhenum infer. commun. Duisburg 1796.
- Simmons:** Observations on Cancer. London 1798.
- Seneaux, J. F. fils:** Diss. sur le Cancer. Montpellier 1798.
- Desault:** In seinen Oeuvres chir., T. III, Paris 1803, enthält folgende Abhandlungen:  
**Aublanc, J. B.:** Diss. sur le Cancer. **Begnignot, J.:** Diss. sur les differents moyens employés sur la cure du Cancer.

- Legoux, Et. Jac.:** *Diss. sur le Cancer.*  
**Köntsch:** *Cases of Cancer.* Newcastle 1802.  
**Roux, Jos.:** *Vues génér. sur le Cancer.* Paris 1803.  
**Busch, W.:** *Observat. on the cause and format. of Cancers.* London 1804.  
**North:** *Observat. or the treatment of scirrhus tum.* London 1804.  
**Thomas, R.:** *Commentar or the treatment of Scirrhus.* London 1805—17.  
**Young, S.:** *Inquiry into the Nature of Cancer.* London 1805.  
 — *Minutes of cases of Cancer.* London 1816.  
 — *Further reports of cases treated by pressure.* London 1818.  
**Fourcade:** *Sur le Cancer de l'Uterus.* Paris 1806.  
**Forrier, F.:** *Observat. et considerat. sur le Cancer.* Paris 1806 (sehr gute Monographie).  
**Bundel:** *Diss. de carcinomate.* 1807.  
**Mesnil-Viel-Haut:** *Diss. sur le Cancer.* Paris 1807.  
**Lambe, W.:** *Report of the effects of a pecul. regimen on scirrhus tum.* London 1809.  
**Denmann:** *Observat on the cure of Cancer.* London 1810.  
**Johnson:** *Pract. ess. on Cancer.* London 1810.  
**Stocker:** *Observat. on the cure of Cancer.* London 1810.  
**Howard:** *Pract. observat. on Cancer.* London 1811.  
**Leger, C. J. F.:** *Les affect. cancér.* Paris 1811.  
**Robert:** *L'art de prévenir le Cancer au Sein.* Marseille 1813.  
**Rodmann:** *Pract. explanat. of Cancer.* London 1815.  
**Doyen:** *Cancer considér. comme maladie du système nerv.* Paris 1816.  
**Bell, C.:** *Surg. observat.* London 1816.  
**Boyer, Br.:** *Traité des malad. Vol. I. Art. Fongus haematodes.* Paris 1816. Deutsch von C. Textor. Würzburg 1818—19.  
**Rouzet:** *Recherches et observat. sur le Cancer.* Paris 1818.  
**Ferminelli, G.:** *Natura e remed. dei Carcinomi.* Terni 1820.  
**Roth:** *De Scirrhus et Carcinomate.* Berlin 1823.  
**Vorstmann (Vater u. Sohn):** *Verh. over den Kanker.* Utrecht 1824. (Preisschrift!)  
**Droese, F. H. Haver:** *Verhandling over den Kanker.* Utrecht 1274.  
**Günther, G. B.:** *Diss. Analecta ad Anat. fungi medull.* Berlin 1824. (Vr. Rust's Magazin, Bd. 14.)  
**Miguel:** *Au Scirrhus insanabilis?* Paris 1824.  
**Puel:** *Sur le Cancer (Mém. de Méd. milit. T. 17).* Paris 1825.  
**Farr, W.:** *Method whereby occult Cancers may be cured.* London 1825.  
**Velpeau:** *Cas remarquable de malad. cancér.* Paris 1825. (Krebsmassen in der Aorta und Vena cava bei Mammacarcinom.)  
**Lisfranc:** *Mém. sur le Squirrhus (Arch. génér. de méd., T. II, p. 352).* 1826. (Hielt fast jeden Brusttumor für krebsartig.)  
**Bering:** *Beobacht. und Bemerk. über den Markschwamm.* (Holscher's Hannöversche Annalen, Bd. 1.)  
**Meyen, F. J. F.:** *Untersuch. über die Natur parasitärer Geschwülste.* Berlin 1828.  
**Prus, R.:** *Rech. nouv. sur la Nature du Cancer de l'estom.* Paris 1828.  
**Rügen:** *Afterbildungen (Graefe-Walther's Journal, 1828, Bd. XI).*  
**Nale:** *Markschwamm (Horn's Archiv 1829 und Rust's Handb. der Chirurgie, Bd. XI).*  
**Leblanc u. Trousseau:** (Arch. génér., 1828, Bd. 18).  
**Rome, Er.:** *Tract. on the formation of tumours.* London 1830.  
**Laurence, W.:** *Observat. on Tumours. (Med. chir. Transact. London 1832, Vol. 17).*  
**Ulmann:** *Artikel Cancer in: Berlin. Encyclopäd. Wörterbuch der med. Wissenschaft, Bd. 6, S. 559 und Bd. 13 (Fungus).* Berlin 1831. (Angebliche Heilung vieler Krebsfälle durch Jodkali.)  
**Copland:** *Artikel Cancer im Dict. pract. méd.* 1832.  
**Kerr:** *Artikel „Fungus haemat.“ in Forbes Cyclopaed. of pract. med.* London 1833.  
**Carnell:** *Artikel Scirrhus ibidem.*  
**Mähry, A.:** *Diss. ad parasitor. malignor. imprimis ad fungi medull. oculi historiam.* Göttingen 1833.  
**Carmichael, Rich.:** *Essai on the nature and origin of cancerous diseases.* Dublin 1836.  
**Hodgkin:** *Lect. on the Morb. anal. of the Ser. and Muc. Membranes.* London 1836.  
**Emmert, M. Fr.:** *Vergl. Darstellung des Krebses, Markschwammes und der Tuberculose.* Tübingen 1836.  
**Godelle:** *Ueber Natur und Behandlung des Krebses.* (Revue m'd. Mai-Juni 1836.)





III.

# Die Blastemtheorie.

---



## **Histologische Periode.**

### **Die Entdeckung der Zelle und deren Einfluß auf die Lehre von der Krebskrankheit.**

#### **Die Lehre von der freien Zellbildung.**

Die einzigen Fortschritte, die bisher in der Krebspathologie zu verzeichnen waren, lagen, wie wir gesehen haben, auf anatomischem. resp. pathologisch-anatomischem Gebiete, doch beschränkten sich die Kenntnisse in bezug auf die Struktur des Krebses nur auf den grob makroskopischen Bau.

Obwohl nun das Mikroskop schon seit dem Ende des 16. Jahrhunderts von H. Jansen erfunden und von Malpighi, Leeuwenhoek u. a. Forschern benutzt, zu vielen wertvollen Entdeckungen auf anatomischem Gebiet geführt hatte, so war doch dieses Instrument noch von keinem Autor zur Erforschung des feineren Baues des Krebses angewendet worden.

Die schon S. 88 erwähnten Forscher E. Home und Muys gebrauchten wohl das Mikroskop, wußten jedoch mit dem Befund, „den kleinen Kügelchen“, nichts anzufangen, zumal die damalige Beschaffenheit der Linsen nur sehr undeutliche Bilder ergab.

Erst, nachdem im Jahre 1824 Silligues durch Chevalier das erste achromatische Mikroskop hatte konstruieren lassen, welches im August desselben Jahres der Académie des sciences in Paris präsentiert wurde, wurde dieses Hilfsmittel von den Forschern häufiger benutzt.

In der Erforschung der feineren Struktur der organischen Gebilde standen die deutschen Autoren in erster Reihe.

Schleiden<sup>1)</sup> hatte im Jahre 1831 als Formelement der Pflanze die Zelle erkannt, Robert Bröwn<sup>2)</sup> hatte im Jahre 1833 den Kern der Zelle bei Orchideen beobachtet, den er mit Areola oder Nucleus bezeichnete; im Jahre 1838 veröffentlichte Theodor Schwann<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 1779—1864.

<sup>2)</sup> *Organs and Mode of Fecundation of Orchideae* 1833.

<sup>3)</sup> 1810—1882. Allgemein wird die Schwann'sche Entdeckung in das Jahr 1839 verlegt, in diesem Jahr erschien allerdings erst die größere Abhandlung: Mikro-

seine epochemachenden Notizen über die „Analogie in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen“, Studien, die er ein Jahr später in Form einer größeren Monographie herausgab.

Schwann unterschied die Zelle, den Kern und das Kernkörperchen und erkannte bereits die Bedeutung des Kerns für das Wachstum der Pflanzen, welches auf folgende Weise vor sich geht:

1. die Zellen dehnen sich aus,
2. die Wände verdicken sich,
3. die Zahl der Zellen vermehrt sich.

Schwann wies nun nach, daß alle tierischen Gewebe auf eine analoge Zellenbildung zurückzuführen wären. Als Studienobjekt benutzte er die Chorda dorsalis und das Keimbläschen, dessen Zusammensetzung aus Zellen er erkannte.

Bemerkenswert aus dieser ersten Notiz, die in Form eines Briefes an Professor C. H. Weber gerichtet war, ist am Schluß die Aufforderung, auch die Geschwülste auf ihre Zusammensetzung aus Zellen zu prüfen, zumal schon Johannes Müller zu dieser Zeit (1836) den zelligen Bau des Cholesteatoms erkannt und beschrieben hatte. (Rede zur Feier des 42. Stiftungstages der Pepinière, 2. August 1836.)

Obwohl nun diese fundamentale Entdeckung ausschließlich ein Verdienst deutscher Autoren gewesen ist, hat es nicht an Stimmen gefehlt, die diese Errungenschaften französischen Forschern zuschrieben.

Paul Broca<sup>1)</sup> vertrat diesen Standpunkt ganz besonders energisch; Raspail und Royer Collard, zwei französische Aerzte, sollten nach ihm schon lange vor Schleiden und Schwann die Zellstruktur der Pflanzen- und tierischen Gewebe erkannt haben.

Nun ist es ja richtig, daß schon viele Forscher vor Schleiden und Schwann, z. B. Malpighi, R. Hooke u. a. die pflanzliche Zelle gesehen hatten und daß Raspail<sup>2)</sup> sich mit diesem Problem ganz besonders beschäftigte.

Nach meinen Untersuchungen über diese Frage fand ich, daß Raspail am 21. Juli 1826, in der Société d'Histoire Naturelle in Paris<sup>3)</sup> einen Vortrag hielt, betitelt: „Recherches chimiques et physiologiques, destinées à expliquer la structure et le développement des tissus végétaux, . . . ainsi que la structure et le développement des tissus animaux“, in dem er hauptsächlich das Wachstum der Pflanzen durch Vermehrung der Zellen nachwies, in welcher Weise dies aber geschähe, darüber konnte er keine Auskunft geben.

Im Jahre 1827<sup>4)</sup> veröffentlichte Raspail über dasselbe Problem eine größere (176 S.) Arbeit, in welcher er den Satz aufstellte „que toutes les parties organisées se forment aux dépens des vésicules élemen-

skopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen. Berlin bei G. E. Reimer, 8°, 270 S. mit 4 Kupfer-  
tafeln. Den Hauptinhalt dieser Arbeit hatte Schwann jedoch schon im Jahre 1838 in drei Artikeln, Nr. 91, 103 und 112, in dem von Ludwig Friedrich v. Froriep (Obermedizinalrat in Weimar) und Robert Froriep (Preuß. Mediz.-Rat) herausgegebenen „Neuen Notizen aus dem Gebiet der Natur und Heilkunde“, Bd. V, veröffentlicht. Es wäre ja sonst Johannes Müller nicht möglich gewesen, sein Werk noch in demselben Jahr zu veröffentlichen.

<sup>1)</sup> l. c. S. 118.

<sup>2)</sup> Geboren 1794, gestorben 1858.

<sup>3)</sup> Cfr. Bullet. des sciences naturelles. Paris 1826. Bd. 10, S. 251.

<sup>4)</sup> Cfr. Mém. de la Société d'Histoire naturelle de Paris. 1827.



Bau pathologischer Gewebe, besonders der Geschwülste, zu ergründen und auf diese Weise der Lösung des Krebsproblems näher zu kommen.

Obwohl schon einzelne Forscher sich dieses Hilfsmittels, wie wir gesehen haben, bei der Erforschung der anatomischen Struktur des Krebses bedient hatten, waren doch ihre Bemühungen ohne Erfolg geblieben. Nach der Entdeckung der Zelle studierte besonders Gluge<sup>1)</sup> in Paris die Encephaloide mit Hilfe des Mikroskops und veröffentlichte seine Resultate am 2. Januar 1857.<sup>2)</sup> Er beschreibt als Inhalt der Krebsflüssigkeit, die er bei 300facher Vergrößerung untersuchte: „des corps globuleux“, die fast  $\frac{3}{4}$  des gesamten Gesichtsfeldes einnahmen, Gebilde, die von sphärischer Form und etwa 0,008 mm groß wären.

Er wußte aber mit diesen „corps globuleux“ nichts anzufangen, gab ihnen auch keine histologische Bezeichnung und fand nichts für Krebs Besonderes an ihnen, da er diese „corps“ auch in gesundem Gewebe vorfand.

Im Jahre 1838 veröffentlichte dann Johannes Müller seine epochemachende Schrift: „Ueber den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste.“<sup>3)</sup>

Man hatte bisher, wie wir schon wiederholt erörtert haben, den Krebs nur nach äußeren Formenverhältnissen, nach der Konsistenz und nach Unterscheidungsmerkmalen, die man auf dem Durchschnitt mit bloßem Auge wahrnehmen konnte, untersucht.

Bisher unterschied man folgende Krebsarten: Scirrhus, Medullarsarkom, Alveolarkrebs und melanotischen Krebs. Müller fügte noch zwei charakteristische Formen hinzu: das Carcinoma reticulare und fasciculatum.

Unter Scirrhus oder Carcinoma simplex oder fibrosum (nach Müller) hatte man bisher im allgemeinen den eigentlichen Krebs verstanden, und alle Schilderungen über diese Krankheit bezogen sich meistens auf den Scirrhus. An grob anatomischen Beschreibungen desselben hatte es bisher nicht gefehlt.

Wir verweisen nur auf die Beschreibung von Hodgkin (S. 88. Entstehung aus Cysten), auf die Schilderung der Erweichung von Breschet und Ferrus (S. 98) und auf die ausführliche Untersuchung von Wardrop (S. 83). Eine genauere Beschreibung über das makroskopische Verhalten des Scirrhus hatte auch Beclard<sup>4)</sup> gegeben.

„Der Scirrhus ist, nach Beclard, hart, wie Knorpel, das Gewebe ist weiß, ein wenig bläulich und durchscheinend, wenn es in dünne Scheiben gespalten wird. Es bildet mehr unregelmäßige Maschen als der Tuberkel, erweicht sich ebenfalls, wird dann durchsichtig, gräulich oder rötlich und sieht wie Gallerte oder Sirup aus.“

Ein weiterer Fortschritt in bezug auf die Untersuchung der makroskopischen Struktur war durch Travers<sup>5)</sup> gemacht worden, der den Tumor auswusch und macerierte.

Bei diesem Verfahren konnte Travers konzentrische Areolae

<sup>1)</sup> 1812—1899, patholog. Histolog in Brüssel.

<sup>2)</sup> Recherches microscop. sur le fluide contenu dans les cancers encéphaloïdes. (Comptes rend. des Séances de l'Académie des Sciences. 2. Jan. 1837. Bd. IV.)

<sup>3)</sup> 2 Lieferungen. Folio, 60 S. mit 4 Kupfertafeln bei G. Reimer (Berlin).

<sup>4)</sup> Uebersicht der neueren Entdeckungen in der Anatomie und Physiologie. Uebersetzt von Cerutti. Leipzig 1823, p. 341 (nach J. Müller).

<sup>5)</sup> Med. chir. Transact. XV, p. 208.

sehen, deren Räume mit einer weißen, körnigen Materie gefüllt waren, welche aus den Maschen ausgekratzt werden konnte. Diese Areolae waren in unregelmäßigen Zwischenräumen durch mattweiße Linien gekreuzt, die radial verliefen und mit bloßem Auge erkennbar waren. Den Durchschnitt des Tumors verglich Travers mit dem einer Zitrone.

Einige Autoren behaupteten, daß die Scirrhusmasse eine Knorpelmasse<sup>1)</sup> sei, andere wieder hielten die festen, weißen, ligamentösen Bänder charakteristisch für den Scirrhus.

Auch in bezug auf die Gefäße des Scirrhus war man sich nicht einig. Einige hielten den Scirrhus für gefäßlos (Lobstein), andere wieder, besonders Cruveilhier, glaubten, daß im Scirrhus nur Venen vorkommen, von denen auch der Krebs seinen Ausgangspunkt nähme (cfr. S. 108). (Nach Müller handelte es sich hierbei übrigens um eine Phlebitis.) Aber Müller behauptete, wo Arterien sind, müssen auch Venen sein, und er hat auch stets Blutgefäße beim Scirrhus gefunden.

Nach Müller besteht der Scirrhus makroskopisch aus einer grauen Grundmasse und aus feinen, weißen Fäden. In drüsigen Krebsen kann man die Masse durch Maceration oder Ausschaben entfernen, und es bleibt dann ein sehr unregelmäßiges Maschengewebe von festen Faserbündelchen übrig.

Mikroskopisch nun (bei 400--500facher Vergrößerung) besteht nach Müller die graue Grundmasse aus Bildungskugeln, d. h. aus durchsichtigen und hohlen Zellen, die unlöslich in Essig und kochendem Wasser sind. Im Innern derselben sah Müller kleine Körnchen, in anderen wiederum ein stärkeres Körperchen, wie einen Kern, oder wie ein kleineres, in der Zellkugel enthaltenes Bläschen. Müller sah auch schon jüngere Zellen in ältere eingeschlossen, und von den jüngeren war wiederum jede mit noch einem kleinen Kernkörperchen versehen.

Diese Bildungskügelchen fand Müller lose in den Maschen eines faserigen Stromas<sup>2)</sup> liegend. Ob das Kernchen einer eingeschachtelten, jungen Zelle entsprach, war nach Müller schwer zu entscheiden, die Bläschen aber hatten mehr Aehnlichkeit mit jungen Zellen, obwohl es Müller bekannt war, daß Schwann in fötalen Zellen schon einen Kern mit Kernkörperchen beschrieben hatte. Außer den Bildungskugeln fand Müller auch viele Fetttröpfchen.

Das Carcinoma reticulare hatte Müller bereits im Jahre 1836<sup>3)</sup> als eine besondere Krebsform beschrieben, welche von dem

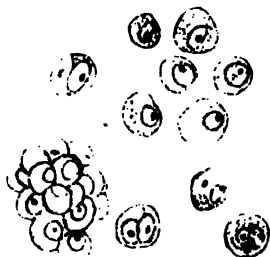


Fig. 1.

Aus Johannes Müller: Ueber den feineren Bau der Geschwülste etc. Taf. I. Fig. 14. Zellen mit Keimzellen und Kernen aus einem ulcerierten Mammacarcinom.

<sup>1)</sup> Cfr. Rouzet: Recherches et Observations sur le Cancer. 1818.

<sup>2)</sup> Ich bemerke hierbei, daß nicht Joh. Müller der erste war, der das Wort Stroma gebrauchte, wie Hanseemann „die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste“, 2. Aufl., Berlin 1902, S. 20, angibt, sondern Bichat. Cfr. S. 89.

<sup>3)</sup> Bericht über die Verhandlungen der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften. Dezember 1836.





suchung allein, sondern bemühte sich auch, die chemische Natur des Krebses zu erforschen.

Er fand nun als Hauptmasse einen eiweißartigen Körper, der selbst bei langem Kochen unlöslich war; eine leimgebende Substanz konnte er nicht erhalten, obwohl andere Autoren wieder mehr Leim, als Eiweiß gefunden haben wollten; ferner aber fand er als chemischen Bestandteil einen Käsestoff, den er nach 18stündigem Kochen, durch Essigsäure aus dem Filtrat fällen konnte und die Gallerte. Aus der Gallerte konnte Müller, wie wir gesehen haben, eine dem Speichelstoff verwandte Substanz extrahieren, die Müller *Collo-nema* nannte.

Bevor wir nun das Resultat dieser außerordentlich wichtigen Arbeit Müller's zusammenfassen, müssen wir vorher noch einige Befunde Müller's genauer erörtern.

Zunächst waren seine Kenntnisse von der Zelle doch schon derartig vertieft, daß er angeben konnte, wie die jungen Zellen entstehen.

Er sagt selbst über diesen Vorgang folgendes:

Aus den Kernen entstehen die jungen Zellen, innerhalb der alten, oft bis zur dritten Generation. Die Wand der jungen Zellen ist durchsichtig, die der alten verdickt. Die Einschachtelung der Zellen hat Müller nur beim Carcinom beobachtet, besonders beim Carcinoma alveolare, das aus lauter Einschachtelungen von kleineren und größeren Zellen, in denen wieder kleine Keimbläschen wären, besteht; die Zelle platzt schließlich.

Auch die bereits erwähnten Bildungskugeln des Carcinoma simplex sind nach Müller nicht bloß Zellen, sondern enthalten zuweilen eine oder mehrere rundliche Keimzellen, mit einem wenig dunkleren Wandkern, aus welchem sie sich wahrscheinlich entwickelt haben.

Die beim Carcinoma medullare von Müller beschriebenen „geschwänzten Körperchen“, die späterhin zu vielen Mißverständnissen Veranlassung gegeben haben, sind zuerst bei der Struktur des Encephaloids von Valentin<sup>1)</sup> als spindelförmige Körperchen beschrieben worden.

Müller selbst beschreibt sie (S. 6) als elliptische Schläuche oder Zellen, welche an einem oder auch an beiden Enden in einen feinen, schwanzförmigen Faden von mehr oder weniger Länge auslaufen, im Inneren zuweilen granuliert sind und zuweilen einen etwas dunkleren Kern mit einem oder mehreren Kernkörperchen haben. Sie scheinen als Grundlage zur Bildung von Fasern zu dienen; aber in den Geschwülsten, welche aus den geschwänzten Körperchen bestehen, schreitet die Faserbildung nicht über die embryonische Form der Zellenfaser fort.

Müller fand diese Körperchen auch in gutartigen Geschwülsten, ebenso wie Schwann schon vorher in der äußeren Haut des Fötus, und Müller betont ausdrücklich, daß er sie als Vorstufen von Fasern ansehe, daß es also embryonische Formationen wären: diese embryonischen Formationen wiederholen sich, nach Müller, in den Geschwülsten auf die merkwürdigste Weise.

Was fand also Müller bei der mikroskopischen Untersuchung des Carcinoms als Elemente desselben? Körner, Zellen, Fasern,

<sup>1)</sup> Repertitor. für Anatomie und Physiologie. 1837. S. 277. (nach J. Müller).  
Vfr. auch Müller's Archiv. 1837. p. 466.

Kristalle und geschwänzte Körperchen, — lauter Bestandteile, die man auch bei gutartigen Geschwülsten vorfand, nirgends ein spezifisches Element, und es ist das große Verdienst Müller's, nachgewiesen zu haben, daß auch die pathologischen Neubildungen, ebenso wie die normalen, tierischen Gewebe aus Zellen bestehen.

Die mikroskopische Diagnose der einzelnen Elemente ließ hier also im Stich. Müller konnte auf diese Weise eine gutartige Geschwulst von einer bösartigen nicht unterscheiden, verwarf infolge dessen auch die Einteilung der Geschwülste in homologe und heterologe; deshalb ist auch das Carcinom nach Müller kein heterologes Gewebe, da die feinsten Teile desselben sich nicht wesentlich von den Gewebeteilen gutartiger Geschwülste und dem primitiven Gewebe des Embryo unterscheiden; nur gewisse anatomische Gruppierungen der Elemente, wie z. B. das Reticulum beim Carcinoma reticulare, die Alveolenbildung und die Pigmentproduktion wären für Carcinom charakteristisch. Unter Gewebe verstand Müller nicht solches im Bichat'schen Sinne, sondern die feinsten Formelemente, aus denen sich die Geschwulst entwickelt.

Auch die chemische Untersuchung gab keine Anhaltspunkte für die spezifische Erkennung des Carcinoms.

Deshalb mußte nun Müller, obwohl er kein Kliniker war, zur Diagnosenstellung die klinischen Erscheinungen besonders mit verwerten. Was ist nun nach Müller's Auffassung krebshaft? Alle Geschwülste, welche die natürliche Struktur aller Gewebe aufheben, welche gleich von vornherein konstitutionell sind, welche nach Exstirpation rezidivieren und das Individuum töten. Die pathognomonische Bedeutung des von Cruveilhier entdeckten Krebsstoffes erwähnt Müller nicht.

Die einzelnen Carcinomformen können ineinander übergehen und sich ersetzen (z. B. kann nach Exstirpation eines Mammacarcinoms, als Rezidiv Markschwamm auftreten).

Unter krebssiger Degeneration verstand Müller den Verlust des Eigengewebes des befallenen Teiles, welcher bei Entwicklung des Krebses verschwindet; Gefäße, Muskeln usw. werden in diese Degeneration hineingezogen!

So streng wissenschaftlich Müller bei der mikroskopischen Untersuchung nach der pathologisch-anatomischen Richtung hin voring, so verfällt auch er, wie schon viele geniale Autoren vor ihm, in das Gebiet der Hypothesen, sobald es sich um die Erforschung des ätiologischen Problems handelte. „Wie entsteht der Krebs?“ Müller betrachtete als den ersten Beginn des Carcinoms die „Keimzellen“, die jedoch nicht aus schon vorhandenen Fasern entstehen, sondern selbständig aus einem wahren Seminium morbi, das sich zwischen den Gewebeteilen des Organs entwickelt hat, sich bilden. Die erste Entwicklung hat nun eine Verdrängung der natürlichen Struktur durch die Formelemente des Krebses zur Folge.

Der zweite, wund Punkt der Müller'schen Arbeiten bestand nun darin, daß Müller wieder auf die uralte, unwissenschaftliche Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige hat zurückgreifen müssen.

Alle Tumoren, welche nicht knorplig, fett, cystisch oder fibrös waren, rechnete Müller zu den Carcinomen.

Er hatte in ähnlicher Weise im Jahre 1836 (in seinem Archiv) die Geschwülste in operierbare (sechs Formen: albuminoide, Sarkom, Cystosarkom, Enchondrom etc.) und nicht operierbare (sieben Formen) eingeteilt.

Diese Müller'sche Einteilung, obwohl sie sehr mangelhaft war, wurde für Deutschland lange Zeit klassisch; durch Müller wurde wieder das Einheitssystem für die Geschwülste proklamiert, wie zu Galen's Zeiten.

## Die Lehre von den spezifischen Elementen des Krebses.

### „Die geschwänzten Körperchen.“

Der Nachweis Müller's von dem zellulären Bau der Krebsgeschwülste hatte den Krebsforschern neue Bahnen eröffnet, zur Lösung des Rätsels der Krebskrankheit. Man hatte allgemein das Bedürfnis, aus diesen Entdeckungen Müller's nunmehr etwas Positives, etwas für den Krebs Spezifisches herauszufinden, und zwar mußte diese Eigenschaft doch der Zelle unter allen Umständen anhaften, um so mehr, als Müller ja selbst angegeben hatte, daß die Zellen, aus denen der Krebs bestehe, nicht Abkömmlinge der physiologischen Gewebszellen wären, sondern als eigenartiges „Seminum morbi“ zwischen den Gewebsteilen spontan entstehen. Und in diesem Drange durchaus eine bestimmte Zelle als charakteristisch für den Krebs hinzustellen, griff man in mißverständlicher Weise dazu, die von Müller besonders beim Carcinoma medullare vorgefundenen und beschriebenen „geschwänzten Körperchen“ als die eigentlichen Krebszellen hinzustellen, obwohl Müller selbst ihre Deutung, wie wir eben erörtert haben, schon ausgesprochen und sie ausdrücklich als nicht spezifische Bestandteile des Krebses anerkannt hatte.

Wir müssen an dieser Stelle kurz erörtern, welche Ansichten man damals überhaupt über die Zellentstehung hatte, um die folgenden Erörterungen besser würdigen zu können.

Allgemein nahm man damals eine freie und eine gebundene Zellentstehung an.

Die Masse, aus der sich die Zellen frei bildeten, bezeichnete man nach Schwann'scher Art mit Blastem (von  $\beta\lambda\alpha\sigma\tau\acute{o}\varsigma$  = Knospe). Diese Art Zellen nannte man auch Phytotomen.

Die gebunden von einer gegebenen Zelle aus stattfindende Entwicklung konnte nun entweder innerhalb der Zelle durch Kernteilung in zwei oder mehrere Teile und Umwandlung jedes Kernteils nach dem Schleiden'schen System in eine Zelle, teils noch innerhalb der Mutterzelle, teils nach Zerreißung der Mutterzellmembran auch außerhalb stattfinden; oder, es bilden sich Hohlräume in den Zellen (Virchow's Bruträume), und die Zelle entwickelt sich aus dem diesen Hohlraum bildenden Blastem, oder die Zelle teilt sich selbst durch Halbierung mittelst einer Scheidewand.

Von diesen drei Vorgängen hielt man den ersten, die freie Zellbildung aus dem Blastem, für den am häufigsten vorkommenden.



Dabei ist aber zu bemerken, daß Laënnec die Gewebe, während Lebert die Elemente klassifizierte. Dieser wichtige Unterschied wurde aber vielfach übersehen und homolog und homöomorph oft als identische Begriffe gebraucht.

Lebert rechnete nur den Cancer zu den heteromorphen Geschwülsten, während er die homöomorphen in fettige, fibröse, fibroplastische, melanotische, epitheliale, knorplige, Drüsen, hypertrophische, fibrinöse und cystische Tumoren einteilte.

Lebert glaubte, diese besondere und einzige Stellung dem Cancer deshalb geben zu müssen, weil „le globule cancéreux est la partie, qui distingue les tumeurs cancéreuses de toutes les autres productions morbides“.

Dieser Krebszelle widmete Lebert ganz besondere Aufmerksamkeit. Die Größe der Zelle und des Kerns wurden genauen Messungen unterworfen, wobei er als Mittel eine Größe der Zelle selbst von 0,02—0,025, des Kerns von 0,01—0,015 und des Kernkörperchens von 0,004—0,005 fand. See p. 41

Die Krebszelle selbst charakterisiert Lebert folgendermaßen:

„Le type de la cellule cancéreuse est une petite sphère régulière avec un noyau elliptique, excentriquement placé, occupant près de la moitié et au delà de l'intérieur et renfermant un ou plusieurs grands nucléoles.“

Das Hauptsächlichste und Charakteristischste dieser Krebszelle war der Kern der Zelle selbst, der stets vorhanden sein sollte. Die Zelle selbst hat nach Lebert die mannigfachsten Formen; er unterscheidet Mutterzelle und Zelle mit konzentrischen Wänden; die Krebszelle selbst erleidet auch die verschiedensten Veränderungen.

Lebert behauptete nun in der ersten Zeit, daß nur diejenigen Tumoren als Krebse zu bezeichnen wären, die diese Krebszelle enthielten. See p. 44

Diese Ansicht hat Lebert in zahlreichen Abhandlungen<sup>1)</sup> verfochten.

Infolge dieser Anschauungen mußte Lebert eine Reihe von Tumoren, die bisher klinisch und anatomisch zu den Krebsen gezählt wurden, z. B. das „Noli me tangere“, ausscheiden, da er die spezifische Krebszelle bei dieser Geschwulst nicht vorfand.

Lebert bezeichnete diese Tumoren als Pseudocancer und späterhin als Cancroid.

Durch mikroskopische Schnitte, die bis dahin noch nicht gemacht worden waren, suchte er den Beweis zu erbringen, daß das Cancroid keine fremden Elemente enthalte, sondern nur durch Hypertrophie entstehe; — infolgedessen rechnete er es auch zu den homöomorphen Tumoren, während beim Cancer fremde Elemente an Stelle der normalen träten.

<sup>1)</sup> Außer in seiner schon angeführten Physiologie pathol. noch in: „de la nature locale ou générale des tumeurs“ (Mém. de la Soc. de biol. 1850. Ser. I. T. II. p. 145). Ueber Krebs und die mit Krebs verwechselten Geschwülste im Gehirn und seinen Hüllen, Virchow's Arch. 1851, Bd. III und besonders in seinem Hauptwerk: Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables, confondues avec le Cancer. Paris 1851. 892 S., gr. 8°. Damals das Hauptwerk über den Krebs, hauptsächlich nach eigenen Beobachtungen bearbeitet; ferner in: Traité d'anatomie pathol. générale et spéciale. Paris 1855/57.

Lebert proklamierte also auch die lokale Natur und die Gutartigkeit des Cancroids.

Als, wie wir bald sehen werden, von anderer Seite gegen diese Lehre Lebert's heftige Opposition gemacht wurde, schränkte er die Spezifität seiner Zelle etwas ein, indem er behauptete, daß man die isolierte Krebszelle als solche mikroskopisch nicht erkennen könne, wohl aber das Krebsgewebe; späterhin gab er aber zu, daß auch die klinische Beobachtung zur Stellung der Diagnose nötig wäre.

An der Gutartigkeit des Cancroids hielt er aber trotzdem fest.

Im II. Teil seines Hauptwerks.<sup>1)</sup> trat Lebert mit großer Energie für die Unität aller Krebstumoren ein. Scirrhus, Encephaloid, Fungus haematodes, melanodes und colloides bilden nur eine Gruppe. Als Prototyp betrachtete er das Encephaloid.

Der Fungus haematodes ist nach Lebert eine Abart des Encephaloids. Ein Stadium der Härte und Erweichung des Krebses gibt es nicht.

Späterhin gab er allerdings die Erweichung zu, aber nicht als spezifischen Vorgang, sondern als Folge einer gestörten Ernährung.

Lebert hielt den Krebs für eine „maladie spéciale“, und stellte sich die Entstehung des Krebses so vor, daß die Muskelfaser und das Drüsengewebe sich mit dem Krebsblastem, aus welchem sich die Krebszellen entwickeln, imbibierte, das normale Gewebe verblaßt und verschwindet und an seine Stelle tritt die neue Krebsmasse.

Außer der spezifischen Zelle hielt Lebert für Krebs charakteristisch den Krebssaft, den Müller nicht weiter beachtet hatte, und das mit einem milchigen Stoffe infiltrierte und faserig aussehende Stroma, welches sich ebenfalls aus dem Krebsblastem und nicht durch Hypertrophie des Gewebes bildet. Woher das Krebsblastem stamme, darüber kann Lebert nichts Positives sagen, er nimmt an, daß es aus dem Blut herrühre, — deshalb kann der Cancer sich auch überall bilden, wo Kapillargefäße vorhanden sind.

Eine Eigenart der Krebszelle besteht in ihren verschiedenen Formen und Metamorphosen.

Außer den schon erwähnten Mutterzellen fand Lebert auch konzentrische Krebszellen („Cellules cancéreuses à parois concentriques“).

Die normale Krebszelle ist von einer noch größeren Wand oder blättrigen Hülle umgeben; oft fand er auch nur freie Kerne ohne Kernwand.

Die Veränderungen der Krebszelle, die sich durch ihre Neigung zu Wucherungen und Metastasen auszeichnet, besteht nach Lebert in folgenden Erscheinungen:

1. Die Zelle zerfließt. Kern und Zelle zerfallen zu einem gestaltlosen Haufen von Molekülen.
2. Die Zellwände verdicken sich, so daß die Wand doppelte Konturen zeigt (dabei fanden sich oft durchsichtige, bläschenähnlich erscheinende Zellkerne).
3. Die Zellwand spaltet sich in flache Lamellen durch Imbibition mit Wasser.
4. Es findet eine körnig fettige Infiltration statt (Bildung von Gluge'schen Entzündungskugeln!).

<sup>1)</sup> S. 211—891.

Ferner fand Lebert Fett, Pigment, Kristalle und Blut als Bestandteile des Krebses, aber keine Lymphgefäße und Nerven.

Das Cancroid hingegen besteht nach Lebert aus normalen Elementen (Papillen, Epidermis, Epithelien und den *Globes épidermiques* = konzentrische Epidermiskugeln!), wächst durch Hypertrophie und metastasiert nicht.

### Das Epithelioma und seine Trennung von den Krebsgeschwülsten.

Schon einige Zeit vor Lebert hatte der ausgezeichnete Kopenhagener Anatom Adolf Hannover<sup>1)</sup> im Jahre 1843 zuerst in dänischer Sprache<sup>2)</sup> und dann im Jahre 1844 in Müller's Archiv für Anatomie und Physiologie,<sup>3)</sup> sich für die spezifische Krebszelle ausgesprochen und Abbildungen derselben veröffentlicht.

Nach Hannover zeichnet sich diese Zelle durch die verhältnismäßige Größe des Kerns, durch mehrere Kerne in derselben Zelle, durch das große Kernkörperchen und durch die Transparenz aus.

Hannover definierte demgemäß den Krebs als: „eine heterologe, organische Bildung, ausgezeichnet durch einen besonderen Bau, der namentlich auf einer eigentümlichen Zelle, der Krebszelle (*Cellula cancrosa*) beruht.

Hannover war also wohl der erste Autor, der die „spezifische Zelle“ als Haupteigenschaft des Krebses bezeichnete, und der, ebenso wie Lebert, alle Geschwülste, denen diese spezifische Zelle fehlte, für nicht krebsig hielt.

Aber ebenso, wie Lebert auf Grund seiner Theorie gezwungen war, einen Tumor, den man bisher allgemein als Krebs ansah, von den Krebsen abzutrennen, weil er die spezifische Zelle nicht enthielt, und ihn als Cancroid zu bezeichnen, ebenso erging es Hannover, der auf Grund seiner Ansicht von der spezifischen Zelle sich genötigt sah, späterhin die Abtrennung einer besonderen Geschwulst vorzunehmen, die man bis dahin allgemein als Krebs ansah, und die er mit Epithelioma<sup>4)</sup> bezeichnete.

Hannover machte zur Diagnosenstellung bei seinen Studien in ausgiebigster Weise Gebrauch von dem Mikroskop, dessen Anwendung damals noch nicht so allgemein war, und fand dabei, daß diese von ihm mit „Epithelioma“ bezeichnete Geschwulst beim Menschen nur auf solchen Oberflächen der Haut und der Schleimhaut vorkommt, die mit einem vollständigen Pflasterepithel bekleidet sind, — nie bei solchen mit Zylinder- oder Flimmerzellen, sowie im Inneren der Organe oder in geschlossenen Höhlen, die mit einem unvollständigen Pflasterepithel ausgestattet sind.

<sup>1)</sup> 1814—1894.

<sup>2)</sup> Den pathologiske Anatomies swar paa Spørgsmaalet: Hvad er Cancer. Kopenhagen 1843.

<sup>3)</sup> Behla: Die Carcinomliteratur etc., Berlin 1901, S. 84, gibt das Jahr 1852 an, doch ist dies nicht richtig. Erst das Hauptwerk Hannover's erschien in diesem Jahre.

<sup>4)</sup> Das Epithelioma: Eine eigentümliche Geschwulst, die man im Allgemeinen bisher als Krebs angesehen hat. Leipzig 1852 (bei L. Voss), 149 S. nebst 2 Tafeln. Das Wort Epithel stammt bekanntlich von Ruysch her (Thesaurus anat. III. Amstel. 1703, p. 26) und bedeutete nichts anderes als das Häutchen auf der Brustwarze.



Der Sitz der Geschwulst befindet sich nach Hannover hauptsächlich in der Nähe der größeren Ausführungsgänge des Körpers (Mund, Nase, Rectum, Genitalien); besonders häufig aber findet man das Epithelioma an der Unterlippe.

Der Tumor entwickelt sich als eine kleine Verhärtung im Rete Malpighi dadurch, daß Oberhaut, Matrix und Rete Malpighi sich verdicken. Entwickeln sich nun alle diese Gebilde gleichmäßig, dann bleibt der Tumor eben, andernfalls wird er höckerig.

Die Oberhaut wird exkoriert, es tritt ein Substanzverlust ein, und es bilden sich in die Breite und Tiefe um sich greifende Geschwüre mit harten, unterminierten Rändern.

Ueberwiegt nun die Epithelialbildung und dringt diese in die Lederhaut ein, dann ist die Schnittfläche weiß und grau gesprenkelt, die weißen Körner lassen sich herausdrücken, und es entsteht dann ein netzförmiges Aussehen, welches mit dem Cancer reticulare Aehnlichkeit hat;<sup>1)</sup> überwiegt das Wachstum der Hautpapillen, dann zeigt die Schnittfläche einen streifigen und faserigen Bau.

Das Epitheliom enthält auch Krebsstoff, jedoch opalesziert dieser nicht beim Mischen mit Wasser, sondern verhält sich so, als ob er etwas Fettiges enthielte.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Art Tumoren ergab nun, daß der Hauptbestandteil des Epithelioms aus Epithelzellen zusammengesetzt war, und zwar fand Hannover dieselben nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Lederhaut.

Hannover beschreibt nun diese Epithelzellen sehr ausführlich und gibt auch schöne Abbildungen von denselben.

Die Epithelzelle besteht nach Hannover aus einer Zellmembran, dem Zellinhalt, dem Kern und dem Kernkörperchen.

Die Zellen haben die mannigfachsten Formen, meistens sind sie eckig, weil die Zellen aneinandergedrückt werden; oder es entsteht infolge der Dünnhcit der Membran, die sich umschlägt, die verschiedenste Faltenbildung.

Hannover beschreibt dann, wie die Zelle degeneriert, wie das Protoplasma schwindet oder sich um den Kern sammelt.

Auch der Kern hat die verschiedensten Formen. Er kann rund, oval oder herzförmig sein; er ist fein punktiert und kann einzelne, größere Körner enthalten. In seltenen Fällen hat er eine doppelte Kontur, öfters dagegen ist er von einem hellen Ring umgeben; auch fand Hannover oft an seiner Stelle viele wie Fetttröpfchen aussehende Pünktchen. Manche Zellen haben auch 2—3 Kerne, die in verschiedener Entfernung voneinander liegen. Sehr selten fand Hannover eine Zelle, die von einer anderen vollständig eingeschlossen war (um dies zu erkennen, ließ er die Zellen rollen). Er fand ferner, daß die Epithelialzellen die Eigentümlichkeit haben, daß sie nach einer oder nach beiden Seiten sich verlängern können, kolbig werden, und daß dieser Kolben sich allmählich zu einem dünnen Faden auszieht.

Als sehr charakteristisch für das Epitheliom beschreibt Hannover eine eigentümliche Anordnung der Zellen zu Zellzapfen und Zellnestern. Diese bestehen aus Zellen, die sich umeinander in konzentrische Schichten legen, genau begrenzt sind und oft so

<sup>1)</sup> Cfr. S. 129.



Wie schon erwähnt, hält Hannover das Epitheliom für gutartig und heilbar, während der Krebs unheilbar ist und Metastasen verursacht.

Nach Hannover's Ansicht kreist die Krebszelle im Blut und verursacht die Metastasen, ähnlich wie die Eiterzelle die Pyämie hervorruft.

Als pathologisch-anatomische Merkmale gibt Hannover an, daß das Epitheliom von der Lederhaut gewöhnlich getrennt ist. Die Diagnose wird schon schwieriger, wenn der Tumor Wurzeln in die Lederhaut geschlagen hat, wenn letztere eine solidere Masse von gesprenkeltem Aussehen bildet und die Form eines Cancer reticularis annimmt.

Doch entscheidet hierbei die mikroskopische Untersuchung,<sup>1)</sup> ob es sich um ein Epitheliom oder Carcinom handelt. Nur die junge, nicht vollständig entwickelte Epithelzelle gleicht der Krebszelle. Die Krebszellen haben ferner große und zahlreiche Kerne in einer Zelle und ein großes, glänzendes Kernkörperchen. Der Kern der Epithelzellen ist kleiner und selten haben diese mehr als einen Kern. Letzterer ist auch weit feiner punktiert und enthält selten ein deutliches Kernkörperchen. Die Krebszellen gehen auch z. B. in Weingeist weit schneller zugrunde als die Epithelzellen.

Nachdem Hannover in sehr sorgfältiger Weise das Epitheliom als eine besondere Geschwulstart im ersten Teil seines Werkes vom Krebs klinisch, anatomisch und mikroskopisch abgesondert hatte, geht er im zweiten Teil seines Werkes auf die Beschreibung der einzelnen Körperteile ein, die vom Epitheliom befallen werden könnten. Wir werden noch an einer anderen Stelle darauf zurückkommen.

### **Anhänger und Gegner der Lehre von der spezifischen Zelle.**

Die spezifische Zelle, das Cancroid und das Epitheliom bildeten nunmehr das Arbeitsgebiet aller Forscher, die sich mit der Krebskrankheit beschäftigten.

Besonders gab die Lehre von der spezifischen Zelle zu heftigen Polemiken Veranlassung. Verteidigt wurde die Lebert'sche Lehre hauptsächlich von den französischen Autoren, besonders von Sédillot,<sup>2)</sup> der auch seine Landsleute noch besonders auf die Bedeutung der mikroskopischen Untersuchung aufmerksam machte, die von den Franzosen im Gegensatze zu den deutschen Forschern sehr vernachlässigt worden war.

Ein Verteidiger der spezifischen Zelle war auch Charles Robin,<sup>3)</sup> der in mehreren Arbeiten, zuletzt noch im Jahre 1855, für die Spezifität der Krebszelle eintrat.

Robin charakterisiert die spezifische Krebszelle in dem Artikel des Dict. de Med. de Chirurgie folgendermaßen: Als charakteristisch für den Krebs überhaupt gelten:

<sup>1)</sup> Erwähnenswert ist hierbei noch, daß schon Hannover Probeexzisionen zur mikroskopischen Untersuchung behufs Stellung der Diagnose vornahm.

<sup>2)</sup> Charles Emanuel, 1804—1883, Professor der Chirurgie in Straßburg. Gazette méd. de Straßbourg, 1845 und Recherches sur le Cancer, Straßbourg 1846. — 120 S. und 7 Tafeln.

<sup>3)</sup> 1821—1885, Anatom in Paris, in: Arch. génér. de Med., 1848, p. 257 und im Dict. de Médecine de Chirurgie, 1855.

1. spezifische Zellen, — Kern und Kernkörper größer und heller, wie normal;
2. Zellen, die mehr Granulationen, als die normalen enthalten;
3. die „noyaux cancéreux“ sind sphärisch;
4. typische, normale Zellen;
5. Cellules en raquette (geschwänzte Zellen!), die, wie wir gesehen haben, im Ausland noch lange Zeit nach Virchow's Veröffentlichung (1847) eine Rolle spielten;
6. Cellules fusiformes, — langgestreckte Zellen mit einem oder mehreren Kernen (besonders beim Knochenkrebs);
7. Cellules excavées, — in deren Höhlen „amas granuleux“, oder selbst andere Zellen und Kerne liegen (Cellules mères ou concentriques);
8. Lamelles à noyaux multiples blastème demi solide.

Alle diese Zellarten hält Robin für spezifische Elementarteile des Krebses, während er die „Matière amorphe granuleuse“ — die Granulations graisseuses — die Fibres de tissu cellulaire — die freien Kerne und Fasern — die Kapillargefäße und das Pigment für „Éléments accessoires“ erklärt.

Von deutschen Autoren traten für die Spezifität der Zelle ein: Gottlieb Gluge<sup>1)</sup> und besonders Theodor Frerichs,<sup>2)</sup> der die Krebszelle als eine geschwänzte und unregelmäßig gebildete Zelle, die größer und dicker als die Normalzelle ist, beschreibt. Von Enchondromzellen unterscheidet sie sich durch die Reaktion. Die Knorpelzelle wird durch Essigsäure nicht verändert, die Krebszelle aber wird blaß und durchscheinend.

Charakteristisch für diese spezifische Zelle ist die Gesetzlosigkeit ihrer Entwicklung. Es findet eine Anhäufung von Zellen statt, die Kerne liegen locker und unter Bildung von vielen Körnchen bildet sich ein Zerfall.

Der Unterscheidung der einzelnen Zellarten legt Frerichs weiter keine Bedeutung bei, ebensowenig der Faserbildung.

Auch Führer<sup>3)</sup> vertrat noch im Jahre 1852 als Schüler und Assistent B. Langenbeck's die Lehre von der spezifischen Zelle.

Ohne die Krebszelle gibt es nach Führer keinen Krebs. „Gestalt und Inhalt der Krebszellen,“ sagt er, „sind sehr verschieden; sphärisch bei lockerem Gefüge, eckig, spitzig, ausgezogen, wenn sie gepreßt gelegen haben; glatt und feinkonturiert mit großem, dunklem Kern sind nur die jüngeren Zellen, — feingranuliert, zart, doch korpulent, mehrkernig und mit glänzendem Körperchen erscheinen die meisten älteren, wie sie im Krebsaft oder beim raschen Zerfallen gefunden werden.“

<sup>1)</sup> 1812—1899, pathol. Histolog in Brüssel in: „Pathol. Histologie, Jena 1850“. Die Bedeutung dieses Autors für die Krebsforschung wird von vielen deutschen Autoren, besonders von Carl Bruch (cfr. S. 143) nicht hoch angeschlagen. Gluge hatte keine eigene Erfahrung und auch in seinem Atlas sollen sich nach Bruch nur Kopien von Lebert und Vogel befinden, ja, in der Krebspathologie soll er sogar ein Ignorant gewesen sein. Das Carc. reticulare z. B., damals die gemeinste Krebsform, hatte er nach seinem eigenen Geständnis niemals gesehen.

<sup>2)</sup> 1819—1885, Kliniker in Breslau und Berlin in: Hannover'sche Annalen, 1846, VI. 6 und 1847, VII. 1 (Ueber Begriff und Diagnose der bösartigen Neubildungen) und Jenaische Annalen f. Physiologie u. Med., 1849.

<sup>3)</sup> Deutsche Klinik. Herausgegeben von Alexander Götschen. Berlin 1852. Bd. IV, S. 189.

Nie sind sie so markiert umschrieben, glatt und hart, wie Epidermoidal- und Knorpelzellen, so voll und regelmäßig oval, wie diese, oder so flach wie jene; auch zeigen sie niemals den Umfang, den diese beiden in ihrer Entartung erreichen können.“

Doch gibt Führer zu, daß man aus einer einzelnen Krebszelle allein nicht immer wird die Diagnose auf Krebs stellen können: „aus den einzelnen Zellen läßt sich der Krebs nur vermuten und nur aus dem Erscheinen der größeren Masse der Zellen läßt sich die Textur bestimmen“.

Bei den deutschen Autoren stieß die Lehre von der „spezifischen Zelle“ im allgemeinen auf Widerspruch.

Einer der ersten deutschen Forscher, der sich gegen die Spezifität aussprach, war Julius Vogel.<sup>1)</sup> Nach ihm setzt sich der Krebs zusammen:

1. aus einer amorphen Substanz,
2. aus Molekularkörnchen (aus modifizierten Proteinverbindungen oder Fett bestehend),
3. aus Zellgebilden.

Letztere zeigen zwei Formen, — die Zelle, die während ihres ganzen Entwicklungsprozesses nie über die Zellenform hinausgehen kann, vielmehr als Zelle wieder zerfällt, dies ist nach Vogel die eigentliche Krebszelle, und Zellen, die einer Weiterentwicklung in andere Gebilde, namentlich in Fasern, fähig sind, — diese bezeichnet Vogel als Entwicklungszellen.

Die eigentlichen Krebszellen bieten nun eine sehr große Mannigfaltigkeit dar, — von den einfachen Cytoblasten, durch die meisten Modifikationen hindurch, deren eine einfache Zelle fähig ist, bis zu sehr entwickelten Zellenformen, — Verschiedenheiten, die nach Vogel jedenfalls größtenteils von einer verschiedenen Entwicklung primärer Zellen abhängen und bald nur vorübergehende, bald fixierte, stehen gebliebene Entwicklungsstadien sind.

Solche Zellformen findet man beim Krebs 1. als geschwänzte, verästelte Zellen, 2. Zellen mit mehreren Zellkernen (nach Vogel bis zu 30) oder Mutterzellen (im Inneren junge Zellen enthaltend!), 3. Zellen mit doppelter Kontur und einer sehr dicken Zellenwand, 4. doppelte Zellen, entweder durch Teilung einer oder durch Verschmelzung zweier Zellen entstanden, 5. Körnchenzellen, 6. in einigen Krebsformen auch Pigmentzellen.

In seinem Atlas bildet Vogel alle diese Formen ab. Uebergänge von der einen zur anderen Zellart finden sich sehr häufig, und sie sind deshalb ohne Zweifel als verschiedene Entwicklungsstufen von primären Zellen zu betrachten.

„Es ergibt sich aber hieraus,“ sagt Vogel, „dass man nicht etwa eine bestimmte, von allen übrigen verschiedene Zellenform mit dem Namen Krebszelle bezeichnen und also einer einzelnen Zelle, die sich unter dem Mikroskop befindet, in der Regel nicht ansehen kann, ob sie zu einem Krebs gehört oder nicht.“

Auch Rudolf Virchow war ein Gegner der spezifischen Zelle.

<sup>1)</sup> Geboren 1814, gestorben 1880, pathol. Anatom in Halle. In „Pathol. Anatomie des menschlichen Körpers“. Leipzig 1845. Bd. I, S. 260.





Lebert'sche Zelle nicht gefunden, wohl aber fand er sie in gutartigen Geschwülsten.<sup>1)</sup>

Velpeau kam daher zu dem Resultat:

— La cellule cancéreuse n'est pas l'élément spécifique du Cancer.“

An einer anderen Stelle<sup>2)</sup> spricht er sich über das eigentliche Wesen des Krebses und der Krebszelle in einer Weise aus, die gewissermaßen auch heute noch als eine maßgebende gelten kann:

— La cellule dite cancéreuse n'est qu'un produit secondaire, au lieu d'être l'élément sine qua non de la maladie, et il doit y avoir au dessous quelque élément plus intime, dont la science aurait besoin pour préciser la nature du Cancer.“

Dieses Element ist leider auch heute noch nicht gefunden.

## Die Lehre von der Spezifität der Zellkerne und der endogenen Zellbildung.

### Virchow's Bruträume.

Die Entstehungsart der Zelle, des Zellkerns und der Kernkörperchen war zu dieser Zeit Gegenstand vieler Streitfragen und Erörterungen. Man war sich noch nicht einmal darüber einig, wie man die Zelle definieren sollte. Müller z. B. verstand unter einer Zelle bald wahre Kernzellen, bald bläschenartige Kerne, also — bläschenartige Körper; während Schwann das um den Kern durch mehrfache Einschachtelung Gebildete als Zelle ansah.

Nach Bruch entsteht der Kern dadurch, daß sich eine Masse von Klümpchen zum Kern vereinigt, während die Hülle sich erst sekundär herumlegt; Kölliker<sup>3)</sup> hingegen behauptete schon die Präexistenz der Kerne.

Die Kernkörperchen entstehen nach Bruch erst sekundär und zwar nimmt die Zahl derselben mit dem Alter zu.

Ein großer Streit entspann sich um die Frage, ob eine Zelle sich um einen Körnerhaufen bilden kann.<sup>4)</sup> Nach Bruch bildet sich die Zelle immer um einen Körper, der entweder selbst der ganze Kern ist, oder werden will.

Wenn auch Bruch, wie wir gesehen haben, die Spezifität der Krebszelle als solche nicht anerkannte, so gab er doch zu, daß die Krebszellen sich durch ihre Größe, durch ihre scharfen Konturen (die doppelten Konturen will Bruch nur bei alten Mutterzellen gefunden haben) und durch ihre Widerstandsfähigkeit gegen Reagentien auszeichnen. Ebenso wie Lebert hat auch Bruch diese Zellen sehr genau gemessen und eine Größe zwischen 0.005—0.007''' gefunden. (Nach Lebert  $\frac{1}{450}$ — $\frac{1}{250}$ '''.)

Die Krebszelle entsteht nach Bruch nicht anders, wie andere Zellen. Die Menge freier, nackter Kerne spricht nach Bruch für

<sup>1)</sup> Z. B. in einem Adenom. l. c. S. 493.

<sup>2)</sup> l. c. S. 496.

<sup>3)</sup> Zeitschrift f. rad. Medizin. Bd. IV.

<sup>4)</sup> Cfr. Reichert (Müller's Archiv, 1845, S. 133).





nie. Wie Henle, Vogel u. a. hielt auch er die Zelle für eine sekundäre Form organischer Bestandteile.

Auch in Frankreich fanden sich zu dieser Zeit Forscher, die für die pathognomonische Bedeutung der Zellkerne eintraten; dabei aber ließ man die spezifische Zelle nicht fallen.

Follin<sup>1)</sup> unterschied als charakteristische Zellenbestandteile des Krebses: „Des cellules à noyaux, des noyaux libres, pourvus de nucléoles et granulations moléculaires“. Diese Zellen mit anderen Elementen setzen den Cancer zusammen.

Die Krebszelle selbst ist nach Follin sehr verschiedenartig in bezug auf Größe: 0,007—0,06 mm; sie ist bald rund, bald unregelmäßig, streckt „prolongements caudiformes“ aus und erlangt dadurch ein spezielles Aussehen. Die Krebszellen haben doppelte Konturen.

Die Kerne spielen nach Follin eine große Rolle. Es gibt Cancer ohne Zellen, aber nicht ohne Kerne. Die Kerne sind kenntlich an ihrer regulären Form: — „leur contenu est formé de granulations obscures serrées les unes contre les autres“.

Follin nannte sogar einen solchen Cancer — Cancer nucléaire. Die 3—4 Kernkörperchen im Kern hielt Follin für fettiger Natur und glaubte dies aus ihrem Verhalten gegen Aether schließen zu müssen.

Zwischen Kern und Zellwand fand Follin auch oft noch Granulationen.

Follin beobachtete schon die Dégradation progressive des noyaux, an Stelle des Kerns sah er oft „gouttelettes huileuses“.

Von deutschen Autoren sprach sich nur noch Robert Remak<sup>2)</sup> für die pathognomonische Bedeutung der endogenen Zellbildung bei Neoplasmen aus, während Frerichs<sup>3)</sup> sowohl bei der Hypertrophie der Schilddrüse, als auch bei sezernierenden Drüsen, z. B. bei den Magensaftdrüsen, Zellen fand, die in ihrem Innern eine Anzahl von Tochterzellen erzeugen, bevor sie platzen und ihren Inhalt auf die Magenschleimhaut ergießen.

Eine gute Abbildung über die Entwicklung der Zelle nach der damaligen Anschauung gibt Frerichs auf Taf. I. Fig. 8 seiner Abhandlung: Ueber Gallert- oder Colloidgeschwülste.

Auch Virchow widmete der Frage, ob die endogene Zellbildung für das Carcinom irgend etwas Charakteristisches darböte, seine ganze Aufmerksamkeit. In seiner Arbeit, „Die endogene Zellenbildung beim Krebs“<sup>4)</sup> suchte er dieser Frage näher zu treten.

Schon in seiner ersten Arbeit über den Krebs, aus dem Jahre 1847, hatte Virchow mitgeteilt, daß er in den Zellen große Hohlräume ge-

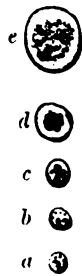


Fig. 7.

a = normale Zelle mit einfachem Kern, b = größere Zelle mit 2 Kernen, c = Zelle mit mehreren Kernen, d = Zelle mit Kern und endogenen Zellen.

<sup>1)</sup> Cfr. Velpeau. l. c. (S. 144) p. 485.

<sup>2)</sup> 1815—1865, Professor in Berlin. Begründer der Cellularphysiologie, in: Ueber extracellul. Entstehung tierischer Zellen etc. (Virchow's Archiv, 1852.)

<sup>3)</sup> l. c. S. 141.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, 1851, Bd. III. S. 197.



Auch die Pigmentzelle hat nichts für Krebs Charakteristisches, da man sie auch in der normalen Chorioidea antrifft: „Das Carcinom also.“ sagt Virchow. „hat kein heterologes Gewebe, und die feinsten Theile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebetheilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryo.“ (Virchow, Archiv 1847.)“

Krebszelle, Krebskerne, endogene Zellbildung, Hohlräume in den Zellen hatten also für Virchow nichts Spezifisches in bezug auf das Carcinom, und ihm schlossen sich die meisten deutschen Autoren an.

Trotzdem hielten die meisten französischen Forscher mit Ausnahme von Velpeau an der Lebert'schen Lehre fest.

Besonders bemühte sich Courty<sup>1)</sup> die Spezifität der Krebszelle zur Anerkennung zu bringen. Die „Mutterzelle“ Virchow's hielt er für eine „Cellule cancéreuse caduque“. Er verfolgte die Zelle von dem „Elément cancéreuse embryonnaire“ bis zur „Cellule cancéreuse caduque“ und glaubte erstere von letzterer unterscheiden zu können. Zu den ersteren rechnete er die einfachen Kerne und die kleinen, durchsichtigen Zellen (besonders bei den Knochentumoren!); zu den letzteren die großen, dicken Zellen mit einem Kern, der seine Form verloren hat, wie sie Courty in alten Uteruskrebsen gefunden haben will. Auch Lebert verteidigte wiederholt seine Ansichten gegen die Virchow'schen Behauptungen.<sup>2)</sup> „La doctrine des cellules primaires est une fantaisie de l'esprit allemand.“ sagt er; denn „la forme aplatie, la petitesse du noyau, l'irrégularité anguleuse des contours, le volume.“ lassen eine Krebszelle nicht mit einer Epithelzelle verwechseln. Das Spezifische im Krebs kann entweder der Kern allein oder die Zelle sein.

## Die Lehre von der spezifischen Struktur des Krebses.

### Zellnester. Stroma.

Die französischen Forscher hielten, wie wir gesehen haben, an der Spezifität einzelner Elementarteile des Krebses fest. Von den deutschen Autoren wurde diese Lehre bekämpft. Nichtsdestoweniger bemühte man sich aber auch in Deutschland, irgend etwas Charakteristisches beim Krebs in pathologisch-anatomischer Beziehung zu finden, und da spezifische Elementarteile nicht gefunden werden konnten, wandten die deutschen Forscher ihre ganze Aufmerksamkeit, unter Benutzung schwacher Vergrößerungen, der Struktur des Krebses zu.

Virchow glaubte schon in der konzentrischen Schichtung der Bruträume (cfr. S. 148) etwas für Canceroid Charakteristisches gefunden zu haben.

August Förster<sup>3)</sup> beschrieb als charakteristisch für die carci-

<sup>1)</sup> Comptes rend. de la Clinique de Montpellier, 1851, p. 125.

<sup>2)</sup> Obwohl Lebert schon im Jahre 1851 von Virchow sagte: „Nous regardons sans hésiter M. Virchow, professeur à Würzburg, comme le premier anatomo-pathologiste actuel d'Allemagne.“

<sup>3)</sup> Geboren 1822, gestorben 1865, pathol. Anatom in Würzburg: Zur Entwick-



Bruch hielt also das Stroma für ein sekundäres Produkt und behauptete, daß die Alveolen keine eigenen Wände hätten.

Ebenso hielt noch im Jahre 1852 Führer<sup>1)</sup> das Stroma nicht für einen notwendigen Bestandteil der Krebsstruktur.

Nun hatten aber auch schon vorher Cruveilhier<sup>2)</sup> und Robert Carswell<sup>3)</sup> den Gerüstbau beim Krebs gesehen, allein ersterer hielt die die Räume abgrenzenden Faserzüge für Venen, letzterer für obliterierte Blutgefäße.

Der erste Autor nun, der die Bedeutung des Stromas für die Struktur des Krebses erkannte, war Josef Engel.<sup>4)</sup>

Er hält das Stroma direkt für pathognomonisch zur Erkennung der krebsigen Natur der Geschwülste und unterschied ein faseriges, siebförmiges und netzförmiges Stroma. Oft sah Engel in diesem Stroma große Lücken, die nach seiner Erklärung durch Eindringen sehr flüchtiger Massen entstünden. Dickt sich diese Masse ein, dann konnte er oft Nester von Zellenbrut sehen.

Späterhin bemühte sich Virchow,<sup>5)</sup> die Natur dieses Krebsgerüsts, das er als einen wesentlichen Bestandteil des Krebses ansah, genauer zu erforschen.

Er fand nun, daß das Gerüst hauptsächlich aus jungem, sog. unreifem Bindegewebe bestand, d. h. aus kernhaltigen und in zwei Spitzen auslaufenden Faserzellen, die abgegrenzte Räume bildeten.

Die meiste Aufmerksamkeit schenkte aber dem Stroma und seiner Bedeutung für die Struktur des Krebsbaues

#### Karl Rokitansky.<sup>6)</sup>

In einer besonderen Abhandlung: „Ueber die Entwicklung der Krebsgerüste“ veröffentlichte er die Resultate seiner Forschungen.<sup>7)</sup> Mit Hinblick auf das Wesen und die Entwicklung anderer Maschenwerke sucht er den Nachweis der Herkunft des Stromas zu führen und schlug damit neue Bahnen zur Erforschung pathologischer Erscheinungen ein, indem er an Stelle der deskriptiven die genetische Methode der Forschung einführte.

Das Stroma war bisher, besonders von Virchow, als bindegewebiger Natur, als ein Maschenwerk mit runden Lücken, welche den medullaren Krebsaft enthielten, richtig erkannt worden.

Aber bisher wurde im allgemeinen das Stroma nur als ein untergeordneter Bestandteil angesehen, während Rokitansky ihm eine außerordentliche Bedeutung zumißt. Zu den beiden Hauptbestandteilen der krebsigen Struktur der Geschwülste rechnete Rokitansky die Krebsmasse, bestehend aus Kernen und kernhaltigen Zellen

<sup>1)</sup> Deutsche Klinik, 1852, S. 189.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 108.

<sup>3)</sup> 1793—1850, pathol. Anatom in London. Illustrations of the elementary forms of disease. London 1833. (Cfr. auch S. 118.)

<sup>4)</sup> Geboren 1816, gestorben 1899, pathol. Anatom in Zürich, später in Prag und Wien. Ueber krebsige Destruktion. (Oesterr. Wochenschr., 1841, Stück 34/35.) Ueber Krebkrase. (ibidem 1842, Stück 32.) Ueber Pathogenie des Krebses. (Ztschr. der Wiener Aerzte, 1846, April und Mai.)

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I, 1847, S. 94.

<sup>6)</sup> Geboren 1804, gestorben 1878, pathol. Anatom in Wien.

<sup>7)</sup> Sitzungsberichte der mathem.-naturwissensch. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien. Bd. VIII, S. 391. Märzheft des Jahres 1852 mit 2 Tafeln. (Cfr. auch dessen Lehrbuch der patholog. Anatomie. Bd. I, S. 97, 100, 249 etc. 3. Aufl. Wien 1855. (Bd. I ist übrigens zuletzt erschienen.)



Also dieser „Hohlkolben“ ist die Matrix aller physiologischen und pathologischen Gewebe. Die Entwicklung dieses Hohlkolben ist nun folgende: Er wächst gleichmäßig heran zu einem beutelartigen Sack (Cystenbildung), oder er wächst mit Ausbuchtungen zu zottigen Gebilden, die oft eine dendritische Vegetation zeigen, d. h. er wächst mit namhafter Erweiterung zu einem Stamme heran, welcher Äeste abgibt, die sich nicht weiter verzweigen, sondern alsbald zu einer wuchernden Menge kolbiger Ausbuchtungen zerfallen, worauf er selbst an seinem Gipfel verästigt in gleicher Weise endigt.

Rokitansky unterscheidet nun eine areolare Textur (*tissu aréolaire*), das sind Maschenwerke, die Räume mit kernhaltigen Zellen enthalten und eine derbe, dichte Masse bilden, von der alveolären Gewebsanordnung, die dann entsteht, wenn beim Vorhandensein von strukturlosen Blasen die Elemente eines Gewebes zu einem Anteile zur Bildung von Kapseln oder Alveolis zusammentreten, welche jene strukturlosen Blasen aufnehmen.

Seit dieser Zeit nun wurde das Stroma als wesentlicher Bestandteil des Krebses anerkannt, und Gerlach<sup>1)</sup> z. B. behauptet, daß das Stroma, das nach seinen Untersuchungen ähnlich dem Bindegewebe wäre, mit vielen in der Entwicklung begriffenen Elementen, spindelförmigen und geschwänzten Zellen, in keinem Krebse ganz fehle, der das crude Stadium überschritten hätte, sondern immer, wenn auch bisweilen in geringer Menge, vorhanden wäre.

Auch Gerlach ist der Ansicht, ebenso wie Rokitansky, daß das Prävalieren der Zellenformation den medullaren Charakter, während das Ueberwiegen des Stromas den Scirrhus oder Faserkrebs kennzeichne.

Trotzdem Rokitansky, Virchow u. a. die verhältnismäßige Gutartigkeit des Faserkrebses und die Bösartigkeit des Zellenkrebses lehrten, wurde diese Meinung von den Praktikern dieser Zeit nicht geteilt, da auch viele Fälle von sehr bösartigem Verlauf des Faserkrebses bekannt gegeben wurden.<sup>2)</sup>

### **Einzelne, allgemein-charakteristische, pathologisch-anatomische Erscheinungen der Krebskrankheit:**

#### **Der Krebsstoff. Die Metamorphose der Zelle und des Stromas.**

In pathologisch-anatomischer Beziehung war also bisher die spezifische Krebszelle und der Zellkern, besonders von französischen Autoren, — die krebsige Struktur, die Zellnester und das Stroma, hauptsächlich von deutschen Forschern als pathognomonisch für den Krebs beschrieben worden. Nun hatte aber schon Cruveilhier<sup>3)</sup> auf die Bedeutung des Krebsstoffes als pathognomonisches Zeichen

<sup>1)</sup> l. c. S. 144.

<sup>2)</sup> (Cfr. Reinhold Köhler (prakt. Arzt in Stuttgart): Die Krebs- und Scheinkrebskrankheiten des Menschen. Stuttgart 1853. 691 S. Dieser Autor stützt sich übrigens vielfach auf die umfassende Monographie von Walter Hayle Walshe, London 1846, (590 S.) mit Register und 1 Tafel, der Köhler vieles, besonders auch ganze Abschnitte Literaturangaben entlehnt hat. Obwohl Walshe selbst keine klinischen Erfahrungen besaß, war doch seine Monographie zu der damaligen Zeit ein Hauptquellenwerk.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 108.



für den Krebs aufmerksam gemacht und die Diagnose des Krebses direkt von dem Vorhandensein dieses Krebsstoffes abhängig gemacht.

Allein man konnte in der vormikroskopischen Zeit nichts mit diesem Saft anfangen. Cruveilhier untersuchte denselben nicht weiter mikroskopisch, da er, wie er selber angibt, der mikroskopischen Untersuchung keine Bedeutung beilegte.

Anerkannt wurde die Lehre von der spezifischen Bedeutung des Krebsstoffes hauptsächlich von französischen Forschern.

Lebert bemühte sich, mikroskopisch den Charakter des Krebsstoffes festzustellen, fand aber nur zellige Elemente, und durch seine Lehre von der spezifischen Zelle wurde der Krebsstoff in den Hintergrund gedrängt.

Die deutschen Forscher, z. B. Johannes Müller und Julius Vogel erwähnen den Krebsstoff nicht einmal bei der Beschreibung der Bestandteile des Krebses.

Dann versuchten einige deutsche Forscher die chemische Natur dieses Stoffes zu erforschen, brachten aber nichts Brauchbares heraus. Es sind z. B. Analysen gemacht worden von Bibra<sup>1)</sup> und Mulder,<sup>2)</sup> die die Hauptmasse als Proteinbioxyd bezeichneten; aber immer wieder wurde die Aufmerksamkeit der Forscher auf die festen Bestandteile, auf die zelligen Gebilde, die sog. Krebszellen gelenkt. Auch Virchow<sup>3)</sup> legte diesem Serum, wie er den Krebsstoff bezeichnete, weiter keine Bedeutung bei.

Wohl aber hielt Bruch den Krebsstoff für einen wichtigen Bestandteil des Krebses. Krebsstoff, eingelagert in ein Fasergerüst (Stroma), bildet die Krebsstruktur; die zelligen Bestandteile des Krebses hatte Bruch schon beobachtet; nach Auspressung des Krebsstoffes sieht der Tumor wie ein Schwamm aus.

Auch Rokitansky<sup>4)</sup> hielt den Krebsstoff, den er aus Zellen, Kernen und kernhaltigen Zellen zusammengesetzt fand, für einen wichtigen Bestandteil des Krebses. In Verbindung mit einer Interzellularsubstanz setzt er die eigentliche Krebsmasse zusammen. Wie wir noch späterhin sehen werden, bildet sich der Krebsstoff z. B. beim Gallertkrebs aus der Gallertmasse.

Josef Gerlach<sup>5)</sup> hat den Krebsstoff ebenfalls mikroskopisch untersucht und gefunden, daß er große, mit Körnern gefüllte Zellen von verschiedener Gestalt, mehrkörnige Zellen, freie Körnerhaufen und freie Zellkörner enthielt.

Ebenso definierte Führer (Deutsche Klinik 1857, S. 234) den Krebsstoff als ein Gemisch von Blastem, abgestorbenen, fettig zerfallenen Zellen und Zellenresten von Elementarkörnchen, jungen Zellen, Mutterzellen und anderweitig degenerierten Formen. Die Bildung von Mutterzellen und Zellen mit Hohlräumen sind nach Führer Zeichen der Auflösung.

Im großen und ganzen spielte also bei den deutschen Autoren der Krebsstoff keine bedeutende Rolle, wohl aber wurde von französischen Forschern, z. B. von Ch. Robin<sup>6)</sup> auch späterhin der

<sup>1)</sup> Archiv, f. physiol. Heilkunde, 1846, I, p. 51.

<sup>2)</sup> Versuch einer allg. physiol. Chemie. Uebersetzt von Moleschott, 1846, p. 567.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I.

<sup>4)</sup> Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, S. 248.

<sup>5)</sup> l. c. S. 144.

<sup>6)</sup> l. c. S. 140.

Krebssaft als das Charakteristischste des Krebses angesehen, während den zelligen Elementen und der Struktur des Krebses weniger Bedeutung beigemessen wurde.

Bisher haben wir also die charakteristischen, mikroskopischen Bestandteile des Krebses, soweit sie für die Erkennung desselben zu dieser Zeitepoche von Wichtigkeit waren, erörtert. Weiter kam man also zu dieser Zeit vorläufig nicht, und man richtete nunmehr sein Augenmerk auf die Vorgänge, die sich beim Krebs nach seiner vollständigen Entwicklung einstellten.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung wiederholt schon darauf hingewiesen, daß auch den älteren Autoren bereits die rückgängigen Veränderungen des Krebses bekannt waren, daß der Krebs ähnlich wie der Tuberkel erweiche, auch, daß diese Erweichung im Zentrum beginne und hier häufig zu einer Verödung des Krebses führe, während er an der Peripherie weiter wächst.

In der vormikroskopischen Zeit konnte man sich jedoch von diesem Vorgang weiter keine Vorstellung machen und ließ dieses Problem auf sich beruhen.

Joh. Müller und Lebert zogen diesen pathologischen Vorgang auch in den Kreis ihrer Betrachtungen und meinten, daß es sich dabei um eine Ernährungsstörung handle.

Die Erweichung und Verschwärung des Krebses hielt man jedoch für derartig charakteristisch, daß man diese beiden Prozesse direkt für pathognomonisch erklärte.

Nach Führer (Deutsche Klinik 1852, S. 234) besteht die Erweichung beim Krebs in einer Durchtränkung der Zellen mit flüssigem Blastem und in einer Proliferation und Dehiscenz derselben.

Nach Führer bedeutet dieser Prozeß einen Fortschritt in der Entwicklung der Zellen als solcher, und wenn der Nachwuchs von jungen Zellen in gleichem Maße erfolgt, auch einen Fortschritt in der Ausbildung der Geschwulst.

Es handelt sich nach Führer bei dem Erweichungsprozeß um eine Ueberernährung der Zellen; dadurch bilden sich Mutterzellen, dann findet ein Platzen derselben statt und ein Erguß von jungen Zellen, die sich ihrerseits, von flüssigem Blastem umgeben, durch Endosmose zu Schachtelzellen bilden und wieder bersten. So entsteht eine wenigstens teilweise Wucherung der Geschwulst durch proliferen Tätigkeit ihrer zelligen Elemente.

Man nahm damals allgemein an, daß die Erweichung auf zwei Wegen zustande käme.

1. Durch den Detritus, der durch das Wachstum des Tumors angespannten Haut (Benedict, Rust, Hodgkin, Lobstein u. a.) oder,

2. in Form eines Abszesses von innen heraus (Charles Bell)<sup>1)</sup> = impostu mated cancer.

Die Verjauchung des Krebses konnte nach damaliger Ansicht nur durch Zutritt der atmosphärischen Luft eintreten.

Diesen Detritus hatte bisher jedoch niemand genauer untersucht. Erst Julius Vogel,<sup>2)</sup> der die Erweichung direkt für ein

<sup>1)</sup> Med. chir. Transact. Vol. XII, p. 221.

<sup>2)</sup> Pathol. Anat., Bd. I, S. 268.



Diese gelbe Materie kann sich auf den ganzen Tumor ausbreiten.

Eine Spontanheilung durch Nekrose hält Rokitansky für un-  
gemein selten. Hingegen glaubt er, daß der mit Involution be-  
zeichnete Vorgang als ein Heilbestreben der Natur aufzufassen ist,  
durch welchen der Krebs zur Verödung gebracht wird, und zwar kann  
dies geschehen durch einen Prozeß, den Rokitansky als Verseifung  
des Krebses <sup>1)</sup> bezeichnete, „eine Metamorphose, die gewöhnlich durch  
die vorhin bereits beschriebene Umgestaltung der das Reticulum  
konstituierenden Substanz angeregt wird und zum Teil unter der  
Form des Körnchenzellenbildungsprozesses im Freiwerden der Fette  
oder im Umsatz der Proteinstoffe des Krebses zu Fett mit konse-  
kutiven emulsion- und seifenartigen Verbindungen sich verwandelt.  
Vorzugsweise findet dieser Verseifungsvorgang in dem durch den  
Gehalt an Fetten und wandelbaren, rohen Albumen ausgezeichneten  
encephaloiden Medullarcarcinom statt.“

Ein fernerer Ausgang des Krebstumors ist der der Ver-  
schrumpfung und Obsoleszenz. Durch Verdichtung und Er-  
starrung seines Blastems werden, nach Rokitansky, Kalksalze in  
Form von freien Molekülen und Zellinkrustation frei. Oft gibt nun  
die Verknöcherung und Verkreidung von Entzündungsprodukten zu  
dieser Erscheinung die erste Veranlassung.

Ganz besonderes Interesse hatte bei den Pathologen der von  
Rokitansky als Verseifungsprozeß bezeichnete Vorgang erweckt.

Das sog. Reticulum beim Krebs hatte die verschiedensten Aus-  
legungen erfahren.

Joh. Müller stellte, wie wir bereits auseinandergesetzt haben,  
auf Grund dieses Befundes sein Carcinoma reticulare auf.

Rokitansky hielt es für ein Entzündungsprodukt, ebenso  
Lebert und Walshe <sup>2)</sup> (Apinoidkrebs).

Engel <sup>3)</sup> erklärte das Reticulum für eine Alterserscheinung.  
Bruch für ein unreifes Exsudat, im Uebergang zur Zellenbildung  
begriffen; die Körnchenzelle hielt er also für keine Involutionsform,  
sondern für die Anfänge der Zellenbildung.

Erst Rudolf Virchow <sup>4)</sup> wirkte bahnbrechend auf die Er-  
forschung dieses Problems ein, indem er dieses Reticulum als Folge  
einer Fettmetamorphose und als ein Heilbestreben der Natur erklärte.

Virchow und Reinhardt hatten nachgewiesen, daß die Fett-  
metamorphose eine weit verbreitete Ernährungsstörung normaler und  
pathologischer Gewebe bilde, daß also auch dieser Erweichungs-  
vorgang für Krebs nichts Spezifisches darstelle.

Die fettige Umwandlung des Krebses zeigt sich nun nach  
Virchow in der Erscheinung des Reticulums, und zwar beginnt die  
Ablagerung der Fettmoleküle im Kern oder in der Zelle selbst.

Im Kern erscheinen zwischen der feinkörnigen Masse einzelne,  
hellere, glänzende Punkte, die in Kalilauge unlöslich sind.

Durch Zunahme des Fettes wird der Kern heller, sein Kern-  
körperchen verschwindet, zugleich wird er größer und runder  
(Körnchenzelle Vogel's); späterhin wird auch der Zellinhalt homogen

<sup>1)</sup> Der Verseifungsprozeß wurde zuerst von Chevreul im Jahre 1823 entdeckt.  
(Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale.)

<sup>2)</sup> l. c. S. 153.

<sup>3)</sup> Oesterreichische Wochenschrift, 1842, S. 854.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I, 1847 und Bd. IV, S. 1.

und durchsichtig und zuletzt bleibt von der ganzen Zelle nur ein Fettkörnchen Aggregatkugel zurück.

Die Fettmetamorphose kann aber, nach Virchow, auch in der Zelle selbst beginnen, die Zellhaut schwindet, und es bildet sich ein undurchsichtiges, gelblichbraun gefärbtes Aggregat von Fettkörnchen.

Es findet also eine Rückbildung der Zelle (Virchow) oder Disintegration (Lebert) derselben statt.

Nach Virchow entsteht das Fett durch Metamorphose des Zellinhalts aus den Proteinstoffen nach Ausscheidung des Extraktivstoffes und der Kalksalze.

Als eine besondere Metamorphose der Krebsmasse wurde zu dieser Zeit auch die Umwandlung in eine tuberkelähnliche Substanz angesehen, in eine fettige, schmierige, käseartige Masse, die sich anstatt der Krebsmilch bildete (*Cancer aréolaire pultacé Cruveilhier's*).<sup>1)</sup>

Auf Grund dieser pathologisch-anatomischen Tatsachen glaubte man auch eine Spontanheilung des Krebses nicht für eine Unmöglichkeit erklären zu können.

Beginnt die Verfettung in der Mitte, dann entsteht eine zentrale Erweichung, während der Tumor an der Peripherie weiter wächst. Hierbei handelt es sich um keinen Heilungsvorgang; selten verfettet auch der ganze Tumor, dann kann er wohl schrumpfen und heilen, aber die sekundären Ablagerungen wachsen weiter; wohl aber ist eine Heilung nach Virchow möglich, wenn die Krebsmasse sich in eine resorbierbare, emulsive Substanz durch Verfettung der Zellen und Zerfall der Fettkugeln und des Stromas verwandelt.

Denselben Prozeß bezeichnete Rokitansky, wie wir gesehen haben, als Verseifung.

Nach der Resorption dieser emulsiven Substanz wird das Gewebe knorpelhart und es entsteht das von Virchow mit Krebsnarbe bezeichnete Gebilde.

Nach Rokitansky ist aber auch durch den Verkreidungsprozeß (nach Analogie der Verkreidung des Tuberkels) eine Heilung möglich.

Führer<sup>2)</sup> erwähnt noch als eine häufige Involution die Verhornung der Zellen und den Uebergang der Fasertextur in ein kallöses, sehr festes Narbengewebe.

Mit der zu dieser Zeit auch schon bekannten Colloidartartung des Krebses, die zur Aufstellung einer besonderen Gruppe von Tumoren führte, werden wir uns noch späterhin zu beschäftigen haben.

In seinem 1855 erschienenen Lehrbuch der pathologischen Anatomie<sup>3)</sup> hat Rokitansky auf Grund der Virchow'schen Studien folgende drei Metamorphosen des Krebses aufgestellt:

1. die Fettmetamorphose, 2. die Verwandlung in eine tuberkelartige Masse und 3. Umwandlung der Zellen, der Kerne, und der aus diesen hervorgegangenen, strukturlosen Blasen zu opaleszierenden Colloidkörpern.

Die Krebsmasse erscheint dann infolge einer durchgreifenden

<sup>1)</sup> Cfr. auch Virchow: Verhandl. der Würzburger med. Ges., II, 5, 85.

<sup>2)</sup> Deutsche Klinik, 1852, S. 266.

<sup>3)</sup> Wien 1855. 3. Aufl., Bd. I, S. 258.



Entstehung der Zelle aus einem Blastem, das er als ein Exsudat betrachtet, welches zwischen die Gewebe gelagert sei, und durch immer neue Zufuhr seitens der letzteren wächst.

Die Zelle vergrößert sich durch Endosmose und verschwindet allmählich.

Ebenso behauptete Frerichs.<sup>1)</sup> daß die Entwicklung der Zellen aus einem amorphen Blastem in gut- und bösartigen Fällen auf dieselbe Weise vor sich gehe. Der Unterschied zwischen beiden Prozessen wäre nur der, daß beim Carcinom die Zellen lange Zeit oder gänzlich auf der Stufe des amorphen Blastems verharren, während die gutartigen nach bestimmten Gesetzen zu Geweben werden.

Dieses hypothetisch angenommene Blastem, über dessen Natur man vollständig im unklaren war, ist durch Julius Vogel genauer untersucht worden.

Er beschreibt dasselbe folgendermaßen:<sup>2)</sup>

Das Blastem bildet eine feste, derbe, amorphe Substanz, dem geronnenen Faserstoff<sup>3)</sup> ähnlich, wahrscheinlich mit demselben identisch. Sie wird durchsichtig durch Essigsäure, Ammoniak und andere kautische Alkalien und schließt bisweilen mehr oder weniger Molekulkörnchen ein, die aus modifiziertem Protein oder Fett bestehen.

Diese Substanz ist ohne Zweifel als festes Cytoblastem der Krebse zu betrachten und geht später durch weitere Entwicklung in Zellen oder Fasern über, wie sich bisweilen sehr bestimmt beobachten läßt.

Vogel hält diese Substanz für die erste Entwicklungsstufe des Krebses. Ist der Krebs erst ausgebildet, dann ist sie nicht mehr zu sehen.

Bisweilen können aber auch Krebse aus einem flüssigen Cytoblastem hervorgehen, so daß also während ihres ganzen Verlaufs diese Substanz nicht wahrgenommen wird. An und für sich nun hat jene feste, amorphe Substanz nach Vogel nichts für Krebs Charakteristisches, sie stimmt vielmehr ganz mit dem gemeinsamen festen Cytoblastem aller übrigen Neubildungen überein. Vogel hält diese Substanz für geronnenen Faserstoff.

In seinen ersten Arbeiten über den Krebs stand Virchow auch noch auf diesem Standpunkt.<sup>4)</sup> „Alle organische Bildung,“ sagt er, „beschreibt aus amorphem Material. Sowohl Ernährung als Neubildung, embryonale und pathologische, — besteht ihrem Wesen nach in der Differenzierung von formlosem Stoff, mag er fest oder flüssig sein.“

Nach Virchow nun tritt das formlose Blastem aus dem Blut heraus in Form eines Exsudats hervorgerufen durch eine Ernährungsstörung, oder durch eine Art von Entzündung. Die gallertige Masse ist beim Krebs das Blastem.

In Bezug auf die Natur dieses Blastems schließt sich Virchow vollständig den Ansichten Engels an. Dieser ersten Anfang des

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 1, S. 236.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 1, S. 236.

<sup>3)</sup> Der Faserstoff des Blutes hat die gleiche feste und gallertige Bestandteile des Blutes. Faserstoff ist ein gelbliches Pulver, das sich in Wasser auflöst und eine gallertige Masse bildet. Faserstoff ist ein gelbliches Pulver, das sich in Wasser auflöst und eine gallertige Masse bildet. Faserstoff ist ein gelbliches Pulver, das sich in Wasser auflöst und eine gallertige Masse bildet.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 1, S. 236.



Krebsstadiums bezeichnete Virchow als „cruden Krebs“. Mit dem Beginn der Organisation entstehen erst die nackten Kerne und dann die Zellen. Wie die Kerne aber sich aus dem Blastem bilden, darüber weiß Virchow nichts anzugeben; die Kernkörperchen bilden sich erst zuletzt und sind nach Virchow ein Zeichen des Alters der Zelle.

Ein Teil der Zellen bleibt nun auf der niederen Stufe der Organisation stehen und dient entweder als Mutter- oder Schachtelzelle der Vermehrung, oder geht eine retrograde Metamorphose ein, wird zu Fett und bildet dann jene Körperchen, welche nacheinander den Namen Entzündungskugeln, Körnerhaufen, Körnerzellen usw. erhalten haben. Ein anderer Teil des krebsigen Blastems dagegen entwickelt sich zu Fasern, wie es beim embryonalen Bindegewebe der Fall ist. Diese Fasern verhalten sich wie Bindegewebsfasern und stellen das Stroma dar. Während nun Virchow über die Art, wie sich die nackten Kerne aus dem Blastem bilden, keine näheren Kenntnisse besaß, glaubte Bruch<sup>1)</sup> diesen Vorgang erklären zu können.

Auch Bruch nimmt als Keimstätte des Krebses ein krebsiges Exsudat an, dessen Anfangsstadium er allerdings nie beobachtet hat. Aus diesem frischen Blastem scheiden sich nun Fetttröpfchen aus, die sich mittelst eines eiweißartigen Bindemittels zu Klümpchen vereinigen und z. T. den Kern konstituieren.

Diese nun sind immer körnig, werden dann bläschentörmig und vermehren sich. Die freien Kerne umgeben sich mit einer Membran, die Kerne und Zellen können zu Fasern werden. Die Zelle selbst ist also, nach Bruch, eine sekundäre Form organischer Bestandteile. Ein anderer Krebsbestandteil, — die Fasern, die nach einigen Forschern, z. B. nach Henle, meistens direkt aus dem Blastem entstehen sollen, können nach Bruch auch aus spindelförmigen, mit Fortsätzen versehenen Zellen sich bilden. In gut- und bösartigen Geschwülsten entwickeln sich gewöhnlich diese Fasern nach demselben Prinzip, nur beim Krebs ist die Entwicklung dieser Fasern unvollkommener, als beim normalen Gewebe, eine Eigenschaft, die durch die unvollkommene Reaktion auf Essigsäure erkannt wird. Bruch nannte diese Art Fasern Krebsfasern.

Allgemein definierte man damals in Deutschland den Krebs als ein organisiertes Exsudat mit starker Ernährung, üppigem Wachstum, teils absterbend, teils weiter wachsend bis zur Erschöpfung des Organismus, ungleich in der Entwicklung und schnell wachsend.

Diese Exsudate sind charakteristisch durch ihr Wucherungsvermögen, welches infolge einer Intussuszeption stattfindet.

Ebenso bezeichneten die französischen Forscher, die besonders an der Blastemtheorie festhielten, als Blastem eine, aus dem Blut durch Exsudation gebildete amorphe Substanz, welche die Gefäßwände durchbricht und sich in die Gewebe ablagert; aus diesem Blastem entwickeln sich dann die normalen und pathologischen Bestandteile. Das Blastem ist zuerst flüssig, wird dann fest und organisiert sich entweder zu Zellen oder Fasern.

Dieselbe Rolle, die früher die „Lympe plastique“ spielte, wurde nun dem „Blastem“ zugeschrieben.

<sup>1)</sup> l. c. S. 143.





Diese Lehre von der Blutdyskrasie als Ausgangspunkt aller Krankheiten fand begeisterte Anhänger in den Vertretern der Wiener Schule: Engel und Rokitansky.

Auch hierbei sehen wir wiederum, wie bedeutende Forscher und ausgezeichnete pathologische Anatomen, sobald sie die solidarpathologische Richtung verließen und in das humoral-pathologische Fahrwasser gelangten, sich an Hypothesen halten mußten, um ihre Lehre zu stützen.

Wir haben schon einmal in der Geschichte des Krebses einen solchen Umschwung, mit seinem für die Krebsforschung unproduktiven Ausgang, bei Bichat erörtert. Aber jedesmal, sobald die Krebsforscher sich an das Problem der Aetiologie des Krebses heranwagten, versagte die solidar-pathologische Methode, und hervorragende Anatomen, die nur Solidarpathologen waren, vermieden es, dieses Thema zu berühren (z. B. Laënnec!), weil sie die Unzulänglichkeit ihrer wissenschaftlichen Hilfsmittel kannten, und weil sie Feinde aller Hypothesen waren.

Josef Engel<sup>1)</sup> begründete die Lehre von der Krebsdyskrasie, als Ausgangspunkt der Krebsbildung, und zwar beruhe diese auf einer venösen (albuminösen) Krase oder Hypinose.<sup>2)</sup>

Das Blut bei der Krebsdyskrasie ist nach Engel venöser Natur mit vorwiegendem Albumingehalt, es ist ferner ausgezeichnet durch dunkle Färbung, geringe Konsistenz und Gerinnungsfähigkeit und zeigt keine oder nur unbedeutende Rötung an der Luft, aber große Neigung zu Hypostasen.

Ein so abnorm gemischtes Blut nun erzeuge Exsudate, um seine normale Krase wieder herzustellen, und so entstehe dann das zur Krebsbildung notwendige Blastem.

Nach der Lehre Engel's kann auch diese Krebskrase von einer anderen Krase überwältigt werden.

Der bedeutendste Vertreter dieser Krasenlehre war nun Karl Rokitansky.<sup>3)</sup>

Unter den vielen Krasen (Faserstoff-krupöse- Tuberkel- seröse- Krase etc.) unterschied er auch eine Krebskrase, die im wesentlichen in einem Ueberwiegen von Eiweiß, — einer Hypinosis, bei der medullaren Krase aber in einem überwiegenden Fettgehalt des Blutes besteht.

Die Krebskrase zeichnet sich auch in ihrem Verhalten gegen den gewöhnlichen, faserstoffigen Tuberkel aus; denn Krebs und Tuberkel schließen sich in der Regel aus.<sup>4)</sup> Wenn sie je als solche von nachweislich allgemeiner Bedeutung nebeneinander vorhanden sind, so ist nach Rokitansky in der Regel der Krebs auf Tuberkulose gefolgt, seltener hat sich der Tuberkel nach getilgtem Krebse und seiner Krase entwickelt.

Die Entstehung des Blastems geschieht nun nach Rokitansky dadurch, daß die sogenannten histogenetischen Stoffe in Form einer zuweilen in größeren Massen, meist aber in imperzeptibelen Mengen aus dem Blutplasma sich ausscheiden. Dies geschieht nun entweder

<sup>1)</sup> Oesterr. med. Wochenschr., 1841, S. 1011 und Roser Wunderlich's Archiv, 1842, p. 536. Cfr. auch S. 150.

<sup>2)</sup> Cfr. Anm. S. 159.

<sup>3)</sup> Handbuch der pathol. Anatomie, Bd. I, S. 342, 424, 552 etc.

<sup>4)</sup> Schon Bayle vertrat diese Ansicht.





Blasteme als Gewebe gäbe, außerdem aber stellte er ein Blastème traumatique, inflammatoire und cancéreuse auf.

Erst durch die späteren Virchow'schen Forschungen sahen sich sowohl Vogel als auch Rokitansky veranlaßt, ihre Lehren aufzugeben; trotzdem aber beharrte z. B. Broca noch im Jahre 1866<sup>1)</sup> auf seiner Blastemtheorie. Das Blastem wird allmählich exhalirt und entwickelt sich nach dem Vogel'schen Analogiesatz.

Auch bei den Klinikern dieser Epoche spielte das Blastem und seine Entstehung aus dem Blutplasma eine große Rolle.

Seit Johannes Müller beschäftigten sich hauptsächlich die Mikroskopiker in höchst einseitiger Art mit der Krebsfrage. Während in früherer Zeit die bedeutendsten Chirurgen sich der Krebsforschung widmeten, schienen um diese Zeit die chirurgischen Kliniker keine Mühe zu finden, auch selbständig als Forscher sich in der Krebspathologie zu betätigen. Sie überließen dieses Feld den pathologischen Anatomen.

Die Folgen dieser einseitigen Forschungsmethode der pathologischen Anatomen, welche als Fundamentalprinzip die gleichmäßige Struktur der histologischen Zusammensetzung der gutartigen und bösartigen Tumoren aufstellten, blieben für die praktischen Aerzte und Kliniker nicht aus. Es entstanden wieder neue Irrtümer! Woran sollte man nun erkennen, da das Carcinom keine spezifischen Elementarbestandteile aufwies, ob ein Tumor bösartig wäre oder nicht?

Die klinische Seite war bisher arg vernachlässigt worden. Einer von den wenigen Klinikern, die sich bemühten, den Krebs nicht nur mikroskopisch, sondern auch chemisch und klinisch zu untersuchen, war

### Franz Schuh,

Professor der Chirurgie in Wien. In seinem schon oben angeführten Werke aus dem Jahre 1851<sup>2)</sup> definiert er die Pseudoplasmata als organische Neubildungen, welche vorzugsweise durch qualitative Abweichung des Bildungs- und Ernährungsaktes entstehen und wachsen.

Auch Schuh läßt diese Pseudoplasmata aus einem Blastem, welches aus dem Blute entsteht, hervorgehen.

Die Blasteme organisieren sich oder zerfließen, aus dem entstehenden Saft bilden sich die Zellen. Aftergebilde aber entstehen aus einem starren Blastem.

Das Hauptinteresse konzentrierte sich nun auf die chemische und mikroskopische Untersuchung des Blutes, aus dem sich das Blastem ausscheiden sollte.

Wir haben gesehen, daß man schon in einer früheren Epoche das Blut als die Keimstätte des Krebses ansah, und, daß man sogar eine eigene Spezies von Cancer, — den Blutcancer,<sup>3)</sup> aufstellte.

Diese Spezies wurde um die Mitte des 19. Jahrhunderts immer noch anerkannt, z. B. von Baron.<sup>4)</sup> der den Cancer als ein Produkt des Blutes auffaßte.

<sup>1)</sup> l. c. S. 118.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 117.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 116 und 117.

<sup>4)</sup> Mém. de l'Acad. royale de Médecine, 1845.



Der erste Autor, der diese Bluttheorie energisch bekämpfte, war J. Cruveilhier.<sup>1)</sup>

Schon im Jahre 1849 stellte er den wichtigen Satz<sup>2)</sup> auf: „le sang extravasé ne s'organise jamais; il a perdu tous ses droits à la vitalité; il n'est qu'un corps étranger“.

Da nun weder auf pathologisch-anatomischem Wege allgemein anerkannte spezifische Elementarelemente gefunden wurden, noch die chemische Blutuntersuchung irgend welche Beweise für das Vorhandensein spezifischer Bestandteile ergab, versuchte man nunmehr die chemischen Bestandteile der sog. Krebsexsudate genauer zu untersuchen, ob sich hierbei vielleicht ein spezifischer Stoff finden ließe.

Schon frühere Forscher hatten sich bemüht, die chemische Natur des Krebses zu erkennen: ich verweise hierbei besonders auf die chemische Untersuchung von Maunoir (S. 85) und Lobstein (S. 101).

Johannes Müller (cf. S. 130) hatte als Hauptbestandteil des Krebstumors eine eiweißhaltige Masse gefunden; er bezeichnete die Krebstumoren deshalb als eiweißartige Geschwülste. Hingegen fand er keinen Leim, der sonst in normalen Geweben vorhanden ist.

Güterbock<sup>3)</sup> glaubte in einem Käsestoffe einer Entwicklungsstufe des Proteins, den er als Pyin bezeichnete, den Sündenbock gefunden zu haben.

Bruch und Wiggers<sup>4)</sup> wollten ein phosphorhaltiges Fett für die Krebsbildung verantwortlich machen, und Engel glaubte in dem Krebsin einen spezifischen Krebsstoff gefunden zu haben. Bruch jedoch hält alle diese chemischen Bestandteile für nicht spezifischer Natur, da sie auch in anderen Exsudaten vorkommen.

Auch Führer<sup>5)</sup> beschäftigte sich sehr eingehend mit der Chemie dieser Exsudate, welche er mit dem Plasma des Blutes identifizierte, das er als einen an und für sich indifferenten, unter Umständen aber höchst bildsamen Stoff hielt. Die chemischen Bestandteile dieses Exsudats, — Faserstoff, Fette, Salze, Wasser, — erleiden sofort nach der Exsudation eine chemische Umänderung, über deren Natur man allerdings damals nichts Genaueres wußte.

Wie groß aber auch die Umwandlungsmöglichkeit des primitiven Exsudats sei, aus der normalen Ernährung, sagt Führer, können wir entnehmen, daß es auf gewisser Stufe auch nur in gewisser Richtung sich verändere. Mit dieser Wendung tritt das Plasma auf

<sup>1)</sup> Traité d'Anatomie pathol. générale. 5 Bde. (1849—1864). Paris. Bd. I (1849) 743 S. 8°; Bd. II (1852) 914 S.; Bd. III (1856) 948 S.; Bd. IV (1862) 858 S.; Bd. V (1864) 406 S. Cruveilhier hatte sein Werk ursprünglich in 17, späterhin in 18 Abschnitte eingeteilt und als letzten Abschnitt, den er selbst nicht mehr ganz bearbeitet hat, die Lésions carcinomateuses behandelt. Infolge der langen Erscheinungsdauer des Werkes war vieles, in den ersten Bänden Mitgeteilte, bereits veraltet, auch machte sich in dem letzten Band eine große Unordnung in der Disposition bemerkbar; Cruveilhier wiederholte sich sehr häufig. Cfr. auch S. 106.

<sup>2)</sup> Bd. I, S. 139.

<sup>3)</sup> De pure et granul. Berol. 1838.

<sup>4)</sup> August Ludwig Heinrich (1803—1880), Pharmakolog in Göttingen. Symbolae ad fungi medull. hist. Göttingen 1833. p. 42. Cfr. auch Mühry und Brande-Holscher's Hannover'sche Annalen. Bd. I. S. 260, Hauser (Oester. med. Jahrbuch. 1841, Bd. 34).

<sup>5)</sup> Deutsche Klinik. 1852, S. 222.





körperchen und kleinen Carcinomzellen bestehend, eine sekundäre Erscheinung wäre, und daß Cruveilhier die Alveolen für erweiterte Gefäße gehalten hätte:

Auch Langenbeck war der Ansicht, daß der Krebsstoff sich im Blut erzeugt und innerhalb des Organismus sich zu Krebszellen entwickelt; wenn diese nun durch ein zu großes Volumen ein Kapillarrohr verstopfen, dann entwickelt sich eine Geschwulst.

In den Krebszellen fand Langenbeck granulöse Massen, die aus den Zellen auch ausfallen können, und kleiner als die Kerne sind.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen Langenbeck's war aber die Entdeckung, die er als Erster wohl gemacht hat, daß die einzelnen, isolierten Krebszellen eine auffallende Lebensfähigkeit zeigten und fortgeschwemmt, imstande sind, weiter zu wuchern und Geschwülste zu erzeugen und zwar den sog. carcinomatösen Tuberkel (Metastasen)!

Seit dem verunglückten Tierexperiment Peyrilhe's<sup>1)</sup> haben wohl noch einige Autoren das Experiment zur Erforschung der Krebsnatur angewendet, aber stets mit negativem Erfolg.

Schon Zacutus Lusitanus<sup>2)</sup> hatte für die contagiöse Natur des Krebses Beispiele angeführt und den Vapor der Krebsjauche dafür verantwortlich gemacht. Späterhin spritzten Alibert (1806)<sup>3)</sup> und Dupuytren (1817)<sup>4)</sup> Krebsjauche in die Blutbahnen der Tiere ein, aber ohne Erfolg; es entstand nur eine Entzündung oder ein Furunkel.

Langenbeck nun injizierte nicht, wie es bisher geschah, Krebsjauche, sondern frischen Krebsstoff in die Art. femoralis eines Hundes und konnte zwei Monate später, nach Tötung des Tieres, Krebsknoten in den Lungen desselben nachweisen.

Denselben Versuch wiederholte Föllin<sup>5)</sup> im Jahre 1848. (Einspritzung von frischen Krebsmassen in die Jugularvene eines Hundes. Schon nach 14 Tagen (?) fand er Krebsknoten in Lunge, Leber etc.)

Auch Velpeau,<sup>6)</sup> welcher mit aller Vorsicht in die Venen von Hunden frische Krebstheile injizierte, fand in der Herzwandung kleine Tumoren mit Krebszellen („petites tumeurs du volume d'un pois, d'un haricot, d'une tête d'épingle etc.“).

Velpeau suchte den Grund für die negativen Impfresultate darin, daß die Krebsmaterie, sobald sie detachiert wäre, abgestorben sei.

Diese mit Erfolg ausgeführten Versuche gaben Veranlassung zur Aufstellung der sog. Parasitentheorie, einer Theorie, welche viel Verlockendes für sich hatte, weil sie am einfachsten das Problem der Krebsätiologie zu erklären schien.

Es wurden die Krebszellen als selbständige Organismen, oder wie Klencke<sup>7)</sup> aussprach, als halbindivi-

<sup>1)</sup> Cfr. S. 65.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 47.

<sup>3)</sup> Im Hôpital St. Louis ließen sich Alibert und Bielt selbst und unter Leitung von Alibert und Robert viele Mediziner Krebsjauche einimpfen, aber mit negativem Erfolg. Cfr. Alibert: *Maladies des peaux*. Paris 1806, p. 118.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 93.

<sup>5)</sup> *Traité de pathologie externe*. Paris 1861, Bd. I, p. 303. Cfr. auch Lebert: *Malad. cancer.* p. 136 und Virchow's Arch., Bd. 40, S. 538.

<sup>6)</sup> *Traité des maladies du Sein*. Paris 1854, p. 544. Cfr. auch l. c. S. 118.

<sup>7)</sup> Untersuchungen und Erfahrungen, Bd. I, S. 121.

duelle Zellen angesehen, die die Fähigkeit hätten, das Innere des lebenden Organismus gebracht, dort weiter zu entwickeln und Krebsgeschwülste bilden.

Vogel<sup>1</sup>, nun trägt gegen diese Theorie Bedenken. Selbst ausgesetzt, daß es sich bei dem Langenbeck'schen Versuch wirklich um Krebs gehandelt hätte, so fragt es sich doch: wie unter gewöhnlichen Verhältnissen die Krebszelle in den Organismus gelangen? Denn selbst angenommen, daß die Krebszellen in die Organe gelangen und sich auf die äußere Körperoberfläche eines Individuums ablagern, so ist es doch unerklärlich, wie sie bei intakter Haut das Parenchym gelangen können, und ferner müßte der Nachweis geführt werden, daß die Krebszellen auch außerhalb des Organismus lebensfähig bleiben und durch äußere Einflüsse nicht abgetötet werden.

Klencke wollte dies nun beobachtet haben, aber nach Vogel's Untersuchungen und Experimenten konnte diese Behauptung nicht bestätigt werden: denn Einspritzungen von Krebszellen aus einem Tumor, 30 Stunden nach dem Tode des Patienten, in die Jugularvene eines Hundes, hatten keinen Erfolg.

Diese Experimente führten auch gleichzeitig dazu, die längst beobachtete Tatsache der sekundären Krebsablagerungen zu erforschen.

Für Vogel handelte es sich hauptsächlich darum, zu erklären — selbst angenommen, daß die Krebszelle durch Verschleppung an einen anderen Ort hingelangt, woher die Fasern an der sekundären Ablagerungsstätte stammen, da doch die Zelle nicht imstande ist, Fasern zu produzieren.

Rätselhaft war auch für alle Krebsforscher bisher die Tatsache geblieben, wie die Entstehung sekundärer Krebsknoten, fern vom primären Sitz des Krebses und durch gesundes Gewebe voneinander getrennt, zu erklären wäre.

Man hatte bis dahin zwischen primären und sekundären Krebs keinen Unterschied gemacht: die im Körper aufgefundenen multiple Tumoren hatte man als Ausdruck einer allgemeinen Diathese aufgefaßt.

Allgemein wird von Bruns<sup>2</sup> als der erste Autor bezeichnet, der im Jahre 1847 eine sekundäre Krebsablagerung im Oberschenkel bei Carcinom des Unterschenkels beschrieb, doch hatte, wie wir gesehen haben, schon vor ihm Récamier<sup>3</sup> derartige sekundäre Krebsablagerungen bei Sektionen gefunden und direkt als Metastasen beschrieben.

„On voit,“ sagt Récamier, s'essayer en quelque sorte à diviser les reprises et sur differens organes, avant de dévorer ses victimes.

Er erklärt diese Erscheinung als einen Prozeß, der durch sog. „Consensus nerveux“ zustande käme. Die Nerven also, die die einzelnen Organe miteinander verbinden, werden durch eine Fernwirkung veranlaßt, ähnliche Tumoren an entfernteren Stellen hervorzurufen, ähnlich wie z. B. durch ein Blasenpflaster auf dem Bauch auch Blasen an einer anderen Stelle entstehen können (auch die Erklärung von Bégin, S. 104).

<sup>1</sup> Pathol. Anat., Bd. I, S. 275.

<sup>2</sup> Geboren 1812, gestorben 1883, Chirurg in Tübingen. Handbuch II, 50.

<sup>3</sup> Cit. l. c. S. 104. Bd. I, S. 198.

Der erste Autor nun, der diese sekundären Ablagerungen als metastastische bezeichnete und genauer untersuchte, war Cruveilhier.

Zum Zustandekommen der Pyämie nahm man damals allgemein eine Gefäßentzündung als notwendig an; nachdem man von der Ansicht, daß die Eitermasse von außen in die Venen eindringe, zurückgekommen war, kehrte man zu der von John Hunter begründeten Lehre von der Phlebitis zurück.

Die irrige Lehre, daß der Eiter von der Gefäßwand sezerniert würde, beseitigte zuerst Cruveilhier, der nachwies, daß im Beginn jeder sog. Phlebitis oder Arteriitis ein Blutgerinnsel innerhalb des Gefäßes gebildet wird, und Cruveilhier schloß daraus, daß jede Entzündung in einer Blutgerinnung bestehe. Auch in den Kapillaren kann nach Cruveilhier ein derartiger Entzündungsprozeß entstehen, den er mit Kapillaphlebitis bezeichnete, und die der Stase der deutschen Autoren entsprach.

In dieses Kapillarvenensystem hatte Cruveilhier nun auch die Ursprungsstätte des Krebses verlegt (cfr. S. 108).<sup>1)</sup>

Metastase und Kapillaphlebitis waren damals identische Begriffe.

So beschreibt z. B. auch Rokitansky<sup>2)</sup> die metastatischen Vorgänge beim Carcinom, die nur bei dem höchsten Grade der Krebskrase vorkommen, als die Folge einer Infektion, durch Aufnahme von Krebsblastem oder Krebszellen selbst, in die Lymph- und Blutgefäße folgendermaßen: „Das Blastem gelangt theils durch Imbibition, theils wird es ohne oder zugleich mit der Krebszelle in offene Lymph- oder Blutgefäße aus dem ulcerierenden Aftergebilde aufgenommen, oder aber es gelangt in die Blutmasse, indem der Krebs von außen her in das Lumen hineinwuchert. Derlei Infektionen veranlassen an Ort und Stelle oder aber entfernt von diesen, in großen Gefäßen sowohl, wie ganz besonders in der Kapillarität, Gerinnungen des Blutes in Form von Ablagerung sog. Metastasen (Kapillaphlebitis) krebsiger Natur.“

Vogel<sup>3)</sup> konnte eine Erklärung für diesen Vorgang nicht geben. Er vermutete, daß die „Krebsdisposition“ imstande sei, an mehreren Orten zugleich oder nacheinander Geschwülste hervorzurufen, aber er gesteht selbst zu, daß er nur Vermutungen ausspreche.

Die Beobachtungen über sekundäre Ablagerungen häuften sich nun. Schraut<sup>4)</sup> beschrieb eine Metastase des rechten Beins bei einem Blasencarcinom, Virchow<sup>5)</sup> eine metastatische Affektion des Myokard bei einem Lippencarcinom, und 1856 veröffentlichte Olliet einen Fall von Rectumcarcinom mit Metastasen im Omentum.

Derartige Beobachtungen wurden nun auch von vielen anderen Autoren gemacht. Aber, wie diese Metastasen zustande kämen, darüber herrschten viele Kontroversen.

Wir haben schon vorhin erörtert, welche Erklärung Récamier

<sup>1)</sup> Cfr. auch Günsburg: (Studien zur spez. Pathol., Bd. I, S. 217, Leipzig 1845–48), der die Entstehung des Markschwamms aus einem Blutgerinnsel in den Kapillaren annahm.

<sup>2)</sup> Handbuch der allg. Pathologie, 1846, Bd. I, S. 343.

<sup>3)</sup> Pathol. Anat., Bd. I, S. 272.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. rat. Med., 1854, Bd. V, p. 133.

<sup>5)</sup> Verh. d. Würzb. med. Ges., Bd. I, p. 108.

für diesen Vorgang gegeben hat. Johannes Müller glaubte, daß sog. Keimkörner im Blut als fein verteilte Masse kreisen, an geeigneter Stelle niedergeschlagen werden und dort ähnliche Tumoren hervorrufen.

Dieser sog. Müller'schen Germinationstheorie trat nun Virchow entgegen. Er nahm an,<sup>1)</sup> daß in dem Maße als ein örtlicher Prozeß sich intensiver gestaltet und seine Beziehungen zu der Gesamtökonomie zahlreicher und mannigfaltiger werden, er um so mehr selbst auf entfernte Vorgänge erregend und bestimmend einwirke, daß also eine unmittelbare Leitung durch Gefäße und Nerven zum Zustandekommen einer Metastase nicht nötig sei.

Diese Virchow'sche Erklärung beruht also auf demselben Prinzip wie die Récamier'sche, — also auf einer Art Fernwirkung oder Sympathie. Hatte man doch seinerzeit das gleichzeitige Vorkommen von Uterus- und Mammakrebs als sympathische Krebse bezeichnet (Hodgkin, Rust,<sup>2)</sup> Lisfranc<sup>3)</sup> u. a.).

Weder die Müller'sche Keimtheorie, noch die Récamier-Virchow'sche Fernwirkungstheorie konnten aber das Dunkel aufhellen, welches über diese metastatischen Prozesse gelagert war.

Da schienen die Langenbeck'schen Experimente endlich einen Fingerzeig zu geben, auf welche Art solche metastatischen Prozesse zustande kommen könnten.

Vogel<sup>4)</sup> hielt diese Art der Ausbreitung nicht für unwahrscheinlich. Es können nämlich Krebszellen in die durch die Erweichung des Krebses geöffneten Venen und Lymphgefäße eindringen, mit dem Inhalt derselben weiter geführt werden und in den Kreislauf gelangen; sie bleiben dann aber wegen ihrer Größe in den kleinen Kapillargefäßen stecken, entwickeln sich dort weiter und können so zu sekundären Krebsgeschwülsten Veranlassung geben.

Die Bedenken jedoch, die Vogel gegen diese Erklärung der Langenbeck'schen Experimente hatte, haben wir schon oben (S. 169) angeführt.

Schon vor dem Langenbeck'schen Versuch hatte ein französischer Forscher, Parent Duchatelet,<sup>5)</sup> eine Erklärung des metastatischen Prozesses, von dem er einen Fall (Gehirn- und Mammakrebs) veröffentlichte, zu geben versucht und die Metastase (Duchatelet gebrauchte direkt diese Bezeichnung) als eine Aufsaugung des Krebses und Ablagerung an einer anderen Stelle, erklärt.

Bégin<sup>6)</sup> hatte diese Erklärung als eine Hypothese bezeichnet. Eine wichtige Entdeckung machte jedoch Schröder v. d. Kolk<sup>7)</sup> im Jahre 1853, die geeignet war, eine Erklärung für den metastatischen Prozeß zu geben. Er fand nämlich Krebszellen in an-

<sup>1)</sup> Verh. d. phys. med. Ges. z. Würzburg, Bd. I, 1851.

<sup>2)</sup> Rust's Chirurgie, Bd. III, S. 356.

<sup>3)</sup> Vorles. über Krankh. des Uterus. Deutsch von Behrend. Leipzig 1839.

<sup>4)</sup> l. c. S. 159.

<sup>5)</sup> Zitiert bei Récamier l. c. S. 104. Bd. II, p. 103.

<sup>6)</sup> l. c. S. 104.

<sup>7)</sup> Jacob Ludwig Conrad 1797–1862, Anatom in H. Eand. Entdecker der elastischen Fasern im Sputum der Phthisiker. Ueber Bildung und Verbreitung von Krebszellen im Uterus von Krebs und Einfluß dieses Umstandes auf eine vorzunehmende Operation. In Nederl. Lancet Sept. 1853.

scheinend gesundem Gewebe, weit entfernt von dem Primärtumor und riet auf Grund dieses Befundes weit im Gesunden zu operieren. Doch blieb diese vereinzelte Beobachtung damals unbeachtet.

Die Langenbeck'schen Versuche hatten auch Veranlassung gegeben, nunmehr die Kontagiosität des Krebses als eine unumstößliche Tatsache hinzustellen. Doch war Bruch einer der ersten Autoren, der sich gegen diesen angeblichen Beweis erklärte, indem er den Langenbeck'schen Versuch als eine Transplantation von Krebszellen, aber nicht als eine Impfung bezeichnete.

Velpeau<sup>1)</sup> z. B. sprach schon von einer Kontaktinfektion der Vagina bei Carcinom der Cervix uteri. Wir werden auf dieses Thema noch späterhin zurückkommen.

Die Aufklärung des Problems des metastatischen Prozesses war also trotz aller Bemühungen bisher nicht gelungen und blieb erst einer späteren Zeitepoche vorbehalten.

Nichtsdestoweniger beschäftigte man sich eifrig weiter mit dem Studium des Wachstums des Krebses an Ort und Stelle und der Art seiner Ausdehnung auf die Nachbarschaft.

In der vormikroskopischen Zeit nahm man an, daß der Krebs durch Assimilation der Gewebe, selbst der Knochen, wachse; auf welche Weise dies geschieht, darüber konnte man sich natürlich keine Vorstellung machen.

Schon im Jahre 1836 erklärte z. B. Godelle<sup>2)</sup> den Krebs für einen organisierten, aber formlosen Körper, der sich anfangs ohne Einheit des Planes zu entwickeln scheint, dem Teile, in deren Schoß er abgelagert worden ist, und an denen er als Parasit adhärirt, gewissermaßen untertänig sind. Von diesen Teilen zehrt der Parasit, später aber verwendet er deren Substanz und ernährende Elemente zu seinem Nutzen, bildet daraus besondere Gewebe, Gefäße oder Nerven. Er befällt deshalb hauptsächlich die der Ernährung und Reproduktion gewidmeten Organe, besonders solche, die Oeffnungen haben.

Man stellte sich also den Krebs als einen dem Organismus fremden Parasiten vor, der sich hauptsächlich an reichlich ernährten Organen ansiedelt, wo er auch auf seine Kosten kommt, und nicht zufrieden mit dieser Gastfreundschaft, frißt er die ihn ernährenden Organe vollständig auf. Eine solche Anschauung fand man damals nicht nur allgemein bei den praktischen Aerzten verbreitet, sondern auch noch am Ende der 40er Jahre in den gangbarsten deutschen Handbüchern ausgesprochen.

Vogel<sup>3)</sup> glaubte, daß das Wachstum des Krebses dadurch stattfindet, daß durch eine gewisse Reizung auf die Umgebung ein hyperämisches Exsudat entsteht, welches wiederum in Krebsmasse umgewandelt wird; deshalb wird der Krebs auch nicht wie beim Tuberkel infolge einer Eiterung vom gesunden Gewebe durch eine Demarkationslinie abgegrenzt, sondern wuchert immer weiter. Diese Be-

<sup>1)</sup> l. c. (S. 144) p. 544.

<sup>2)</sup> Revue méd. Mai-Juni 1836.

<sup>3)</sup> Path. Anat., Bd. I, p. 271.



vermehrung beim Krebse kennen zu lernen, und Förster<sup>1)</sup> stellte den Beginn und das Wachstum des Krebses folgendermaßen dar: Zuerst zeigen sich kleinere und größere Haufen von Kernen zwischen den Faserbündeln der Muscularis. Die Kerne zeigen oft Spuren von Teilung und wachsen durch Zunahme ihres Inhalts. Aus dem einfachen Kern werden allmählich colloidhaltige Körper, die Förster als Kernblasen bezeichnet, mit zarter Wandung und homogenem, glänzenden Inhalt.

Die Kernblasen drängen nun die Fasergewebe auseinander und bilden Maschen. In dem halbmondförmigen Inhalt zeigt sich ein glänzender Kern, der allmählich granuliert wird. Späterhin erfolgt dann kolloide Umwandlung der Kerne und des Zellinhalts.

Aber auch den anderen spezifischen Bestandteilen des Krebses, nämlich dem Krebssaft und dem Stroma wurde späterhin ein Einfluß auf das Wachstum des Krebses zugeschrieben. Nach E. Wagner<sup>2)</sup> entstehen neben und zwischen den schon vorhandenen Alveolen mitten im Stroma oder in der Kapsel des Krebses aus den Bindegewebskörpern beider Teile neue Alveolen dadurch, daß die Bindegewebskörperchen länger und breiter werden und in Zusammenhang miteinander treten.

Bisher haben wir die Rolle, die das Bindegewebe, die Lymphgefäße, die Zellen, der Krebssaft und das Stroma bei dem Wachstum des Krebses spielen, erörtert.

Eine wichtige Frage war noch die: welchen Einfluß haben die Blutgefäße auf das Wachstum, und auf welche Weise entstehen sie in dem Tumor?

Diese Frage spielte in der Pathologie des Krebses, wie wir schon wiederholt gesehen haben, eine große Rolle.

Von vielen Autoren wurde überhaupt bestritten, daß der Krebs eigene Blutgefäße besitze. Selbst Vogel<sup>3)</sup> noch behauptete, daß die wenigsten Krebse neugebildete Gefäße hätten; nur der Blutschwamm (Fungus haematodes) weise solche auf.

Andere Autoren wiederum, wie z. B. Gluge<sup>4)</sup> glaubten, daß die Neubildungen durch Verlängerung und Hereinwachsen der alten Gefäße in das neue Gewebe entstünden.

Dann wiederum nahm man an, daß in dem Krebstumor nur Arterien vorhanden wären, weil man nur von den Arterien aus die Krebse injizieren konnte,<sup>5)</sup> während Cruveilhier<sup>6)</sup> nur Venen im Krebse konstatiert haben wollte.

Erst Johannes Müller<sup>7)</sup> behauptete, daß überall, wo Arterien sind, auch Venen sein müssen; dieser Ansicht waren auch Robin, Lebert, Gerlach und viele andere Autoren, so daß man endlich am Ende der Blastemperiode auf den Standpunkt gelangt war, daß der Krebs sowohl neugebildete Arterien, als auch Venen besäße.

<sup>1)</sup> l. c. S. 149.

<sup>2)</sup> Ernst Leberecht (1829—88), innerer Kliniker in Leipzig, im Arch. f. phys. Heilkunde, 1857, p. 153.

<sup>3)</sup> Allg. Pathol., Bd. I, S. 263.

<sup>4)</sup> Atlas, Lief. I, S. 4.

<sup>5)</sup> Lespinasses. Specim. anat. pathol. de vasis novor. pseudom. Rheno-Traject. 1842, p. 33.

<sup>6)</sup> l. c. S. 129.

<sup>7)</sup> ibidem.

Auch die Art, wie diese neuen Gefäße sich bilden, suchte man durch mikroskopische Erforschung zu ergründen.

Hodes<sup>1)</sup> behauptete, daß aus dem mit Körnchen geschwängerten, carcinomatösen Saft sich Zellen bilden, die sich zu Fasern entwickeln. Saft und Zelle werden dann von einer Hohlfaser eingeschlossen, und so entsteht ein Gefäßnetz, das selbständig ist.

Wissenschaftlich stellte jedoch Bruch die Entstehung dieser neuen Blutgefäße im Krebstumor folgendermaßen dar. Nach Bruch bilden sich, wie beim Embryo, mit den Organen auch neue Gefäße, aber die in der Krebsgeschwulst gebildeten Gefäße unterscheiden sich wesentlich von denen im normalen Gewebe, da in letzterem Falle die Gefäße mehrhäutig wären.

Zuerst also bilden sich nach Bruch Blutrinnen. Die Bildung der Gefäßwände erfolgt nun nach dem Henle'schen Faserbildungsgesetz; die Kerne ordnen sich der Länge nach an, und das Blastem zerfällt in Fasern. Die jüngsten Partien der Geschwulst sind daher am blutreichsten. Die neuen Gefäße treten mit den alten in Verbindung und bilden ein Collateralsystem (Carswell).

Wir haben bisher die Ansichten, die über die Entstehung, Struktur, Veränderung und Wachstum des Krebses unter der Herrschaft der Blastemtheorie vorherrschend waren, erörtert, und müssen hier noch einen ätiologischen Faktor, der auch von jeher die Gemüter aller Krebsforscher beschäftigt hat, in den Kreis unserer Betrachtung ziehen, nämlich, ob der Krebs ein lokales Uebel sei, oder durch eine allgemeine Diathese bedingt wird.

Wir haben im Laufe unsrer Abhandlung gesehen, wie Jahrhunderte lang der Krebs als eine Allgemeinerkrankung aufgefaßt wurde, auf Grund der Beobachtungen, die man in bezug auf Rezidive und sekundäre Erkrankungen gemacht hatte.

Man glaubte diese beiden Erscheinungen nur durch die Annahme einer Allgemeinerkrankung erklären zu können.

Worin diese Diathese bestand, in welchen Gewebssäften oder Organteilen dieselbe ihren Sitz hatte, darüber forschte man nicht weiter; man fand sich mit allgemeinen Hypothesen ab. Die Atrabilis, die plastische Lymphe etc. waren feststehende Begriffe, die man als gegeben betrachtete, und über deren Wesen man weiter keine Betrachtungen anstellte.

Peyrilhe<sup>2)</sup> war, wie wir gesehen haben, der erste Autor, der behauptete, daß der Krebs im Beginn lokaler Natur sei, und erst späterhin zu einer Allgemeinerkrankung führe.

Aber diese lokale Theorie der Krebserkrankung fand nicht viele Anhänger. Lobstein, Bayle, Cayol<sup>3)</sup> waren Anhänger der Diathesenlehre, während Broussais und seine Schüler, besonders Bégin,<sup>4)</sup> wiederum die Theorie von Peyrilhe verteidigten; Richeraud, gleichfalls ein Anhänger von Broussais, stand auf demselben Standpunkt, erklärte aber die Diathese erst für eine Folge der Resorption von Materie in die Körpersäfte (Nosographie chirurg p. 386).

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. rat. Med. von Henle und Pfeufer, Bd. I, H. I. 1842.

<sup>2)</sup> *Id.* S. 64.

<sup>3)</sup> *Id.* S. 95.

<sup>4)</sup> *Id.* S. 104.



Immer drehte es sich hierbei um die Frage: „Wie sind die Rezidive anders zu erklären, als durch eine Diathese?“

Schon an der angeführten Stelle gab Bég in Erklärungen dafür ab, wie das Rezidiv auch ohne Diathesenlehre möglich wäre, wie besonders durch das Zurückbleiben von Krebskeimen nach nicht vollständig gelungener Operation ein Rezidiv zu erklären wäre, aber trotzdem finden wir noch lange Zeit nachher, bis spät ins 19. Jahrhundert hinein, Anhänger der Diathesenlehre, wie Lebert, Broca und viele andere Autoren, besonders aus der Wiener Schule, die als Anhänger der Krasenlehre, eine allgemeine Diathesenlehre bei der Krebskrankheit als unbedingt nötig voraussetzten.

Die Anhänger der Diathesenlehre nahmen von vornherein eine Allgemeininfektion des Körpers an und glaubten, daß der Tumor nur die lokale Erscheinung einer Allgemeininfektion wäre, etwa wie der Schanker für Lues und der Tuberkel für Tuberkulose. So erklärte z. B. Delp ech (cfr. S. 93), daß „tout cancer et le symptôme d'une Diathèse sui generis“, und etwa 34 Jahre später, im Jahre 1850, schildert J. Simon<sup>1)</sup> die Krebsgeschwulst als unter dem Drucke einer konstitutionellen Notwendigkeit erwachsen und den Krebs selbst als eine Vorrichtung zur Ausscheidung der Krebsmaterie.

Die Folge dieser Ansichten war selbstverständlich die trostlose Prognose und die Hoffnungslosigkeit einer radikalen Heilung, die Lebert zu dem Ausspruch verleitete:

„Le Cancer est un vice humoral diathésique inconnu dans sa nature héréditaire et incurable. Le Cancer récidive à peu près constamment.“

P. J. S. Téallier<sup>2)</sup> nahm eine vermittelnde Stellung ein zwischen der lokalen und Diathesentheorie und glaubte annehmen zu müssen, daß jeder Krebserkrankung eine Prädisposition zugrunde liege, unter welchem Begriff er eine Reihe von Faktoren zusammenfaßte, wie z. B. die Erblichkeit, Menstruationsanomalien, Müßiggang, Hautausschläge usw. In derselben Arbeit erklärte er auch, daß die Cachexie bei der Krebskrankheit durch Aufsaugung von Krebsjauche durch die Blutadern entstehe.

Die Cachexie wurde oft mit der Diathese und die Prädisposition mit der Infektion verwechselt, z. B. von Robert<sup>3)</sup> u. a.

Die Anhänger der lokalen Theorie stellten folgendes Schema auf: Lokales Entstehen, Wachstum, Generalisation und Cachexie, die das Endstadium der Infektion darstellt.

Johannes Müller stand im allgemeinen auch auf dem Standpunkt, daß der Krebs eine Allgemeinerkrankung sei, gab aber, gestützt auf einzelne Berichte von radikalen Heilungen, zu, daß bisweilen auch eine lokale Entstehung möglich sei.

Man bemühte sich vergeblich, die Geheimnisse dieser Diathese zu erforschen; Gluge glaubte, daß der Krebs als Ausscheidungsprodukt oder als chemische Veränderung der Proteinstoffe aufzufassen wäre. Wie wir gesehen haben, hatte man das Blut chemisch und

<sup>1)</sup> Lectures on general anatomy. (Lancet, Juli 1850.)

<sup>2)</sup> In seiner von der Lyoner Fakultät (derselben Fakultät, die auch die Arbeit von Peyrilhe 1773 mit einem Preise bedachte) preisgekrönten Arbeit: Du Cancer de la matrice, des ses causes, de son diagnostic et de son traitement. Paris 1836. (J. B. Baillière.)

<sup>3)</sup> Robert: L'art de prévenir le Cancer du sein. 1812.



Encephaloid; im Jahre 1812 stellten Bayle und Cayol<sup>1)</sup> die *Ulcères cancéreux* und den *Cancer mélanique* als besondere Abart des Krebses auf; im Jahre 1816 hatte Otto den Gallertkrebs als eine Form des Scirrhus erkannt (S. 113); dann schied Cruveilhier<sup>2)</sup> im Jahre 1827 den Colloidcancer vom Krebs, weil er keinen Krebsstoff enthielt; Astley Cooper<sup>3)</sup> (1830) trennte Knochen-, Knorpel-, tuberkulöse und syphilitische Geschwüre vom Krebs.

Vor Beginn der histologischen Periode betrachtete man noch den Blut- und Pigmentkrebs als besondere Varietäten des Krebses,<sup>4)</sup> und englische und französische Forscher stellten viele Formen des Krebses auf Grund grob anatomischer Merkmale auf. So sprach man von einem Chondroid (Récamier), Nephroid, Apinoid (Engländer, cfr. S. 157), Pancreatic Sarcoma (Abernethy), Cancer napiforme (Récamier), Tissu lardacé, — Varietäten, die man in Deutschland weiter nicht anerkannte. So teilte z. B. auf Grund derartiger äußerer Merkmale auch Robert Carswell<sup>5)</sup> die Afterprodukte ein in: Carcinoma, Pyonoma (Eitergeschwulst), Tyroma (Käse = Tuberkel), Melanoma und Lithoma.

Als man dann mit Hilfe des Mikroskops den feineren Bau der Geschwülste kennen lernte, glaubte Johannes Müller<sup>6)</sup> beim Carcinom histologisch mehrere Formen unterscheiden zu können, nämlich das Carcinoma reticulare, alveolare, melanodes und medullare.

Dann trennte Lebert<sup>7)</sup> das Cancroid vom Krebs, weil es die spezifische Zelle nicht enthielt und Hannover<sup>8)</sup> aus dem gleichen Grund das Epithelioma.

Eine wissenschaftliche Trennung der Geschwülste überhaupt in zwei Gruppen hatte, wie wir gesehen haben, zuerst Laënnec<sup>9)</sup> (1804) vorgenommen.<sup>10)</sup> Auf Grund der Bichat'schen Gewebelehre teilte er die Geschwülste in homologe und heterologe ein. Wir haben an dieser Stelle auch auseinandergesetzt, was Laënnec unter homologen und heterologen Tumoren verstand; dann schied Lobstein<sup>11)</sup> im Jahre 1829 die Geschwülste in homöoplastische und heteroplastische, und wir haben auch an der betreffenden Stelle geschildert, wie sich Lobstein die Bildung dieser beiden Tumorengruppen vorstellte, und endlich klassifizierte Lebert<sup>12)</sup> im Jahre 1845 die Geschwülste nach ihren Elementen in homöomorphe und heteromorphe Tumoren.

Allgemein wurden die homologen resp. homöoplastischen oder homöomorphen Geschwülste als gutartiger Natur angesehen, während die heterologen resp. heteroplastischen und heteromorphen Tumoren als bösartige Aftergeschwülste anerkannt wurden.

Wir haben auch schon erörtert, wie einzelne Tumoren, besonders

<sup>1)</sup> Cfr. S. 94.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 108.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 88.

<sup>4)</sup> l. c. S. 116.

<sup>5)</sup> l. c. S. 151.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 129.

<sup>7)</sup> S. 135.

<sup>8)</sup> S. 137.

<sup>9)</sup> S. 91.

<sup>10)</sup> Die wichtigste Literatur über die Einteilung der Geschwülste in der früheren Zeit findet sich bei J. J. Plenck: *Novum systema tumorum*. Viennae 1767. *Dict. des sc. med.*, T. 56, p. 107; dann bei J. Abernethy: *An attempt to form a classification of tumours*. Surg. observ. London 1804; Laënnec: *Dict. des sc. med.*, T. II, p. 54; Meyen l. c. S. 115. Schönlein: *Allg. Pathol. und Therapie*, 2. Aufl., Würzburg 1832, Bd. III, S. 425, unterschied noch ein Krebscarcinom der Arterie (Aneurysma der Chirurgen), Carcinom der Vene (Melanose Laënnec's), den Markschwamm und den Blutschwamm (Fungus haematodes) als Krebs der Nerven. Joh. Müller l. c. S. 128. F. Th. Frerichs: *De Polyporum structura penitior*. Leerae 1843.

<sup>11)</sup> S. 100.

<sup>12)</sup> Cfr. S. 134.



werden müssen, deren Elemente histologisch von denen des normalen Körpers mehr oder weniger abweichen, und die ihrer Natur nach wieder zerfallen, in Erweichung übergehen und die sie umgebenden oder von ihnen umschlossenen Organteile in diesen Zerstörungsprozeß mit hineinziehen.

Dieses „fremde Element“, in welchem Vogel aber nicht, wie wir schon erörtert haben, die spezifische Lebert'sche Zelle erblickte,<sup>1)</sup> ein Element, das sich oft nicht in allen Entwicklungsstufen mit Sicherheit von den homologen unterscheiden läßt, bildet nun die Grundlage der Vogel'schen Einteilung.

Da dieses fremde Element nicht immer mit Hilfe des Mikroskops gefunden wird, so ist es nach Vogel oft unmöglich, histologisch zu bestimmen, ob eine Geschwulst gut- oder bösartig ist. Hier entscheidet mehr der klinische Verlauf! Außerdem haben auch nach Vogel die Gewebe, wo die Neubildung entsteht, einen Einfluß kommt dieser ganz zur Geltung, dann entstehen homologe, ist er aber unzureichend, dann bilden sich heterologe Tumoren.

Zu diesen rechnete nun Vogel

1. den Zellenkrebs (Markschwamm), 2. den Faserkrebs (Scirrhus), 3. den melanotischen Krebs und 4. den Gallertkrebs.

Auch Virchow teilte die Geschwülste in homologe und heterologe ein, wenn auch in ganz anderem Sinn als Laënnec und Vogel. Virchow's Einteilung stammt allerdings aus einer schon etwas späteren Epoche, doch glauben wir des Zusammenhanges wegen diese Lehre hier schon anführen zu müssen.

Virchow stand auf dem Standpunkt, daß der Krebs keine dem Organismus fremde Elemente enthielte. Unter Heterologie der Geschwülste verstand Virchow<sup>2)</sup> die ungehörige Art ihrer Entstehung oder ihres Vorkommens und zwar dadurch, daß ein Gebilde erzeugt wird an einem Punkte, wo es nicht hingehört, oder zu einer Zeit, wo es nicht erzeugt werden soll, oder in einem Grade, welcher von der typischen Norm des Körpers abweicht.

Jede Heterologie ist also nach Virchow, genauer bezeichnet, entweder eine Heterotopie (Aberratio loci), oder eine Heterochronie (Aberratio temporis), oder Heterometrie (quantitative Abweichung). Demgemäß ist auch nicht jede heterologe Geschwulst maligner Natur.

Immer handelt es sich aber nach Virchow um ein Gewebe, das auch im normalen Organismus vorkommt. Zu den bösartigen Geschwülsten rechnete Virchow nun zu der Zeit, als er noch der Blastemtheorie anhing:<sup>3)</sup>

1. das Encephaloid, wenn das Bindegewebe besonders stark entwickelt ist (Vogel's Faserkrebs),
2. den Markschwamm, wenn die Zellen besonders entwickelt sind (Vogel's Zellenkrebs),
3. die Melanose, bei Anwesenheit von pigmenthaltigen Zellen (Vogel's Pigmentkrebs),
4. das Carcinoma teleangiect. (Müller), wenn die Gefäße stark entwickelt sind (Vogel's Gefäßkrebs).

Außerdem stellte Virchow noch die Gruppe der hämorrhagischen Krebse auf.

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 142.

<sup>2)</sup> Cellularpathologie, 4. Aufl., 1871, S. 89.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, 1847, Bd. I.

Viele Krebsforscher glaubten nun in der klinischen Einteilung der Geschwülste eine bessere Differenzierung vornehmen zu können, als auf Grund des bisher geltenden, anscheinend mehr wissenschaftlichen histologischen Prinzips. So unterschied z. B. Schuh<sup>1)</sup> einfach gutartige und bösartige Tumoren und rechnete zu den ersteren:

1. die epidermidalen Gebilde (Warzen etc.),
2. die epithelialen Gebilde (weiße Wülste im Munde!),
3. zellgewebige Gebilde (Condylome),
4. Fasergeschwülste (Fibroide),
5. Fettgeschwülste,
6. Knorpelgeschwülste,
7. Osteoide,
8. den Gefäßschwamm (Tumor erectilis),
9. das Sarkom (Muskelfasergeschwulst),
10. Cysten ohne Parenchym.

Alle diese Tumoren bezeichnete Schuh als homöoplastische. Auf der Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren stehen nach Schuh:

das Cystosarkom, das Steatom, Neurom und die Epulis.

Zu den bösartigen gehören:

1. der bündelförmige Krebs, 2. der bläschenförmige Krebs, 3. der Gallertkrebs.

Diese drei Tumorengruppen sind aber weniger bösartig als

4. der flache Krebs, 5. der Epithelialkrebs, 6. der Faserkrebs oder Scirrhus und 7. der Markschwamm mit der Abart des melanotischen Krebses.

Auch Velpeau<sup>2)</sup> hielt die histologische Einteilung für ungenügend und glaubte, ebenso wie Schuh, die klinische Sonderung der Tumoren in gutartige und bösartige vorziehen zu müssen.

Zu den bösartigen rechnete er folgende Krebsarten: 1. den „Squirrhe ligneux“ mit vielen Varietäten, z. B. globuleux, rameux, en cuirasse, ligneux en masse, atrophique, pustuleux, des conduits lactés und den „Squirrhe lardacé“.

2. das Encephaloid (identisch mit Spongoid inflammation, Fungus hämatodes, Sarcome medullary), 3. die Melanose, 4. den Cancer chondroïde colloïde fibro plastique, 5. den Cancer épithéliale (Cancroid), 6. das Keloid, 7. den Cancer anormal.

Cruveilhier<sup>3)</sup> hingegen wandte die Lebert'sche Einteilung an, die auf der Lehre von der spezifischen Zelle beruhte. Noch im Jahre 1864<sup>4)</sup> betrachtete er das Krebsgewebe als ein spezifisches Gewebe, das nicht auf experimentellem Wege erzeugt werden kann. (Das Tissu cancéreux hat une vie propre!) Der Krebs ist charakterisiert „par la production d'un tissu morbide parasitaire sans analogue dans l'économie“.

Broca,<sup>5)</sup> der noch im Jahre 1866 vollständig auf dem Boden der Blastentheorie stand, teilte die Geschwülste ein:

1. in „Tumeurs hétéromorphes“. (Haben keine Analogie mit normalem Gewebe. Broca nannte diese Tumoren: Tumeurs hétérologues.)

<sup>1)</sup> l. c. S. 117.

<sup>2)</sup> l. c. S. 144 Sect. II, p. 420.

<sup>3)</sup> l. c. S. 167 Bd. III, S. 270.

<sup>4)</sup> ibidem Bd. V, S. 158.

2. in „Tumeurs homöomorphes“. (Elemente kommen im Organismus vor. Sind sie nun normalen Geweben ähnlich, dann sind sie homolog. und haben sie keine Ähnlichkeit, dann sind sie heterolog.)

Die Benignität und Malignität der Tumoren hängt von den Elementen ab, aus denen der Tumor besteht; bei den Elementen unterschied er: Autogene (dont les propriétés prédominent dans la production accidentelle) und *Eléments adventices*, die die Art des Tumors bestimmen (Encephaloid oder Scirrhus etc.).

Allmählich begann man nun unter diesen vielen Krebsformen einige, deren Absonderung man nicht anerkannte, auszuschneiden und wiederum neue Gruppen auf Grund histologischer chemischer und klinischer Beobachtung aufzustellen.

Die Gruppe der Blut- und Pigmentkrebse hatte schon früher<sup>2)</sup> Veranlassung zu lebhaften Erörterungen gegeben; viele Autoren zählten die Gruppe zum Markschwamm, andere wieder wollten sie als selbständige Art erhalten wissen.

Die Müller'sche Einteilung der Krebse<sup>3)</sup> in *Carcinoma fibros. s. simpl.* (Scirrhus), *reticulare*, *alveolare*, *melanod.*, *medullare* und *hyalinum*, wurde als eine ungenügende angesehen, weil sie nur auf histologischer Basis beruhte.

Anerkannt wurden allgemein folgende Krebsformen:

Das *Carcinoma fibrosum s. simplex* oder Scirrh, bestehend aus einer faserigen Grundlage (Virchow's Narbengewebe, Bruch's unreifes Fasergewebe), in Form eines Netzes, in welches mikroskopische Bildungskugeln, die nicht miteinander verwachsen und leicht von einander trennbar sind, als Aggregate eingelagert sind. Das Stroma ist gut ausgebildet, je mehr zellige Elemente vorhanden sind, um so bösartiger ist die Geschwulst. Nach Bruch kommt diese Krebsform nur dort vor, wo Fasergewebe vorhanden ist.

Ferner, das *Carcinoma hyalinum s. fasciculatum* als eine Mittelform zwischen Scirrh und Markschwamm, besitzt wenig entwickelte Grundmasse, umfaßt gewöhnlich einen Balg, besteht aus einzelnen Knollen und enthält eine glasige Flüssigkeit (hyalin!) aus quastenartigen Fasern. Nach der damaligen, chemischen Analyse sollte diese Krebsart bestehen aus:<sup>4)</sup>

Wasser	= 71.2 „	Collagen	= 11.75 „
Fett	= 5.08 „	festes Protein	= 0.92 „
flüssiges Albumen	= 5.1 „	Asche	= 3.6 „

Späterhin wurde jedoch auch diese Form als selbständige Gruppe aufgegeben.

Das *Carcinoma medullare* (Müller's), Zellenkrebs (J. Vogel's), Encephaloid Laënnec's oder Markschwamm allgemein, dessen Geschichte wir bereits erörtert haben,<sup>5)</sup> wurde auch zur Zeit der Blastemtheorie für eine eigene Krankheitsform gehalten, weil diese Krebsart mehr begrenzt wäre. Die nichtverstandenen, geschwänzten Körperchen spielten bei dieser Krebsform eine große Rolle. Mikroskopisch wurden

<sup>1)</sup> l. c. S. 118.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 116.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 128.

<sup>4)</sup> Cfr. Schuh: c. l. S. 117.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 82.

außerdem Kerne von mannigfacher Form, große Mutterzellen mit vielen endogenen Kernen, Körnchenzellen, Körnchenaggregatkugeln (damals auch als Exsudatkörperchen, Entzündungskugeln, compound granular bezeichnet), gefunden und ein Stroma.

Nach Bruch ist jeder Scirrhus einmal Markschwamm gewesen; letzterer ist also ein junger Krebs, weil er auch hauptsächlich bei jugendlichen Individuen vorkommt.

Als eine Unterart des Markschwammes wurde zu dieser Zeit das Carcinoma melanodes (Cancer melané Laënnec's) angesehen und als Markschwamm mit Pigment definiert. (Aus zersetztem Blutfarbstoff sich bildend.) Nach Bruch heftet sich Blutfarbstoff an Körner und stellt so Pigmentkörner dar. Bruch fand auch in diesem pathologischen Pigment, ebenso wie in dem physiologischen, Eisen. Daß diese Krebsform eine der bösartigsten wäre, wurde allgemein anerkannt.

Der Fungus haematodes wurde zu dieser Zeit allgemein nicht zu den Krebsen gerechnet, nur August Förster<sup>1)</sup> zählte ihn noch im Jahre 1855 zu den telangiektatischen Carcinomen.

Der Cancer reticulare wurde, wie wir gesehen haben,<sup>2)</sup> als besondere Krebsart nicht angesehen. Das Reticulum, auf Grund dessen Johannes Müller diese Gruppe aufstellte, wurde als eine Fettmetamorphose erkannt.

Außer diesen bisher bekannten Formen des Markschwamms wurde nun von K. Rokitsansky noch eine besondere Form beschrieben, die er als

### Zottenkrebs

bezeichnete. Obwohl nun zottige Wucherungen, besonders auf der Blasenschleimhaut schon länger bekannt waren, so wurde doch bisher ihre eigenartige Natur nicht erkannt. Man rechnete diese Wucherungen allgemein zu den Schwämmen und betrachtete sie als anormale Entwicklung der Schleimhaut. (Andral.)

Rokitsansky<sup>3)</sup> nun sonderte zuerst diese krebsige Form aus und beschrieb sie in klassischer Weise als eine Varietät des mit einem membranösen Stroma versehenen Markschwamms. Der Zottenkrebs erscheint nach Rokitsansky in exquisiter Form besonders auf der Schleimhautoberfläche oder auf der Innenwand einer Cyste, als eine, mit einem Stiele aufsitzende, rundliche, an der Oberfläche leicht gelappte, blumenkohlartige oder zottige, beim Druck einen medullaren Saft ergießende, bald straffe, bald weiche Geschwulst.

Die Exkreszenzen bestehen nach Rokitsansky aus einem gefaserten, häutigen Gebilde mit dendritischer Verzweigung, welche sich als schlauchartige und kolbige Ausbuchtungen eines strukturlosen Hohlgebildes erweisen. Die Schleimhaut in der Nähe des Tumors zeigt ein areoliertes Aussehen. Frisch ist der Tumor wegen seines Blutgehalts dunkelrot.

Die Grundlage dieses Tumors ist also die dendritische Vege-

<sup>1)</sup> Handbuch der Allg. pathol. Anatomie. Leipzig 1855. Bd. I. S. 244.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 157.

<sup>3)</sup> Handbuch der pathol. Anat., 1846, S. 383 und ausführlicher im Aprilheft des Jahrgangs 1852 der Sitzungsberichte der mathem. naturw. Klasse der K. K. Akademie v. Wien, 8. Bd., S. 513 mit 1 Tafel.



tation. Der primäre Hohlkolben wächst nun entweder zu einem beutelförmigen Sack gleichmäßig heran, oder er wächst mit Ausbuchtungen in verschiedenem Grad und in verschiedener Weise.

Die Ausbuchtungen werden stellenweise resorbiert, es entsteht eine gefensterte Ausbreitung und damit unter nachträglicher Entwicklung von Bindegewebe im Innern ein Maschenwerk, welches häufig ein Krebsgerüst abgibt.

Die dendritische Vegetation ist oft hyaliner Natur, oft enthält sie Gefäße oder Kerne oder Zellen. Aeußerlich haften an derselben oft die Elemente eines medullären Saftes.

Der Durchschnitt des Zottenkrebses an seiner Basis zeigt ein Maschenwerk mit spaltähnlichen Lücken. Der Zottenkrebs findet sich am häufigsten auf der Blasenschleimhaut des Mannes und in der Magenschleimhaut, an der Innenfläche der Cysten, des Cystocarcinoms, der Ovarien, seltener in parenchymatösen Organen, sehr selten auf der Haut.

In den Schläuchen des Zottenkrebses sind Gefäße, in den Balken des Krebsgerüsts nicht. Es handelt sich nach Rokitansky nicht, wie Andral annahm, um eine hypertrophische Entwicklung präexistierender Papillen, auch nicht um das, von J. Clarke beschriebene Blumenkohlgewächs, das Rokitansky zu den Cancroiden rechnete, sondern um eine Varietät des medullären Krebses.

Henle hatte in ähnlicher Weise eine Abart des Markschwamms als Siphonoma beschrieben, die mit dem Zottenkrebs Rokitansky's identisch ist; die Zotten hatte Henle als unreife Gefäße bezeichnet.

Bruch hielt alle diese Unterarten für gefäßreiche Schwämme mit geringen Modifikationen. Erst Josef Gerlach beschäftigte sich in der schon vorher erwähnten Schrift<sup>1)</sup> genauer mit der Untersuchung der zottigen Exkreszenzen des Zottenkrebses.

Nach Gerlach kommt diese Krebsform ausschließlich auf Schleimhäuten vor. Der Lieblingssitz ist allerdings die Blasenschleimhaut des Mannes und das hauptsächlichste Symptom das Blutharnen. Gerlach konnte schon aus der mikroskopischen Untersuchung des Harnsediments, in welchem er Zellen mit mehreren Kernen, freie Zellkerne und Epithelialzellen fand, die Diagnose auf Zottenkrebs der Blase stellen.

Die genauere Untersuchung der Gefäße des Zottenkrebses ergab nun nach Gerlach, daß diese nicht von den Gefäßen des Mutterbodens ihren Ursprung nehmen, sondern neu gebildet werden.

Die Gefäße sind aber nach Gerlach auf das Stroma beschränkt, je reicher dieses, je geringer die Zahl der Gefäße.

E. H. Weber<sup>2)</sup> bezeichnete die Zotten als kolossale Haargefäße. Virchow<sup>3)</sup> als strukturlose Membranen mit mehr oder minder reichlich aufgelagerten, längsovalen Kernen. (Daher bluten sie auch so leicht.)

Nach Gerlach unterscheiden sie sich von normalen Gefäßgefäßen dadurch, daß im Krebs keine gleichweite Kapillaren aufzufinden sind, welche sich in bestimmten Formen zu einem regelmäßigen Netzwerk vereinigen, sondern enge und weite Gefäße laufen bunt

<sup>1)</sup> l. c. S. 144.

<sup>2)</sup> Zusätze zur Lehre vom Bau der Geschlechtsorgane. Leipzig 1846. p. 42.

<sup>3)</sup> Virchow's Arch., Bd. I. p. 221.

durcheinander zu einem unregelmäßigen Röhrensystem, ohne zu- noch abführende Gefäße.

Gerlach machte auch die Beobachtung, daß die Venen in der Umgebung des Tumors beträchtlich erweitert waren.

Schröder v. d. Kolk<sup>1)</sup> hatte behauptet, daß beim Medullarkrebs die Arterien, beim Fungus haematodes die Venen stark erweitert wären, doch weist Gerlach diese Behauptung als unrichtig zurück.

Die Entwicklung des Zottenkrebses findet nun nach Gerlach auf die Art statt, daß zuerst die Zotten sich bilden, und daß dann erst die krebsige Ablagerung erfolgt.

Die Zotte bestehe fast zu einem Drittel aus Gefäßen und entstehe zugleich mit der Zottenbildung aus der Schleimhaut.

Der Zottenkrebs fand nun aber nicht bei allen Autoren Anerkennung als eine besondere Krebsform. Bisher wurde er allgemein zu den Fungusarten gerechnet. Rokitansky hatte ihn zuerst als eine Varietät des Medullarkrebses beschrieben.

Auch Virchow<sup>2)</sup> bestritt die Selbständigkeit des Zottenkrebses, er hielt die Zotten nur für Zufälligkeiten; späterhin jedoch<sup>3)</sup> stellte er ihn den Blumenkohlgewächsen (Clarke's) und den Papillar- oder Epithelialkrebsen zur Seite, ebenso auch Schuh.<sup>4)</sup>

Gerlach und Rokitansky sind aber Gegner dieser Anschauung, da der Zottenkrebs nur auf Schleimhäuten vorkomme, aber nie oder selten auf allgemeinen Decken und serösen Häuten, auch wäre die Krebszelle anders beschaffen als die Epithelzelle.

Gerlach stand noch ganz im Bann von Rokitansky's Krasenlehre, und auf Grund eines Befundes. — nämlich floride Tuberkulose der Lunge und Zottenkrebsgeschwulst bei demselben Individuum — kam er zu der Ueberzeugung, da Tuberkulose und Krebs zu gleicher Zeit sich ausschließen, daß die zottige Blasengeschwulst kein Krebs wäre, zumal auch das Charakteristischste, — der Krebsstoff, in dem Tumor fehle.

Gerlach gab daher dem Zottenkrebs eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartigem Tumor und reihte ihn mehr der von Virchow als „Cancroid“ bezeichneten Gruppe ein.

Erst dann wird nach Gerlach die Zottengeschwulst krebsartig, wenn sich Krebsstoff abgelagert.

Große Bedeutung legte man zu dieser Zeit auch der chemischen Untersuchung des Krebses bei und bei allen den eben genannten Krebsarten, dem Scirrhus und seinen Varietäten und dem Markschwamm und seinen Abarten, glaubte man folgende chemische Bestandteile unterscheiden zu können:

Neben Wasser fand man hauptsächlich Proteinstoffe (meistens Eiweiß) und Käsestoff.

Ein großer Gehalt an Protein sprach zu dieser Zeitepoche für Krebs. Ein großer Streit entwickelte sich um die Frage, ob beim Krebs auch Leim vorkäme, und Virchow löste dieses Problem

<sup>1)</sup> Specimen anatomic. pathologic. De Vasis novis pseudomembranarum . . . Rheno Traject. 1842. p. 33.

<sup>2)</sup> Archiv, Bd. I.

<sup>3)</sup> Verh. der phys. med. Ges. in Würzburg, Bd. I, S. 111.

<sup>4)</sup> Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde, 8. Jahrg., p. 80.

dahin, daß er behauptete, nur die entwickelten und nicht die embryonalen Bindegewebe lieferten Leim.

Uebrigens fand man beim Scirrhus und Markschwamm dieselben Stoffe wie bei allen anderen organisierten Bildungen, auch Eisen konnte z. B. Bibra<sup>1)</sup> (18,5 Proz. Aschenanalyse) bei einem melanotischen Markschwamm des Auges nachweisen.

### Unter der Bezeichnung

#### Osteoid

hatte Johannes Müller im Jahre 1843<sup>2)</sup> einen Tumor beschrieben, dem er eine eigene Stellung vindizierte, und den er als Uebergangsstadium vom gutartigen zum bösartigen Typus betrachtete. Müller bezeichnete mit diesem Tumor eine Knochengeschwulst, die chemisch zum größten Teil aus Leim besteht, außerordentlich schnell wächst und auch unabhängig von Knochen in Eingeweiden etc. vorkäme.

Eine Verwirrung in bezug auf diesen Tumor entstand nun durch Rokitansky,<sup>3)</sup> der in dem Müller'schen Osteoid nichts anderes als einen Knochenkrebs sah, und diesen Tumor als eine Abart des Medullarcarcinoms bezeichnete. „Diese Geschwulst unterscheidet sich von dem Medullarcarcinom durch sein durch und durch dichtes, knöchernes Stroma, das als eine feinzellige diploëtische Knochentextur in ihren Räumen das Weichparenchym des Medullarcarcinoms nach Analogie des Knochens und seines Marksystems aufnimmt.“ Rokitansky hielt diese Knochentextur des Stroma allerdings für eine höchst merkwürdige Erscheinung, allein sie hätte keine andere Bedeutung als die eines Stroma von gutartiger Natur für ein krebziges Weichparenchym.

Späterhin wies jedoch Gerlach<sup>4)</sup> nach, daß Rokitansky unter Osteoid gutartige Geschwülste, verknöcherte Enchondrome oder Fibroide, beschrieben hat; er nannte das Rokitansky'sche Osteoid Osteom, während er das Müller'sche Osteoid zu den Krebsen rechnete und als Carcinoma osteoides bezeichnete, da es auch sekundäre Ablagerungen bilde; daß diese ebenfalls aus Knochen-substanz beständen, wäre ja nicht weiter wunderbar, da die Knochen-substanz auch aus Bindegewebe gebildet würde.

Späterhin hielt auch R. Volkmann<sup>5)</sup> das Osteoid Müller's nicht für einen verknöcherten Bindegewebstumor, sondern für eine degenerierende Knochengeschwulst.

Große Verwirrung herrschte bei den Autoren zu dieser Zeit in bezug auf die Stellung des sog.

#### Gallertkrebses

in der Pathologie der Krebskrankheit.

Schon die Bezeichnung dieser Krebsform machte Schwierigkeiten. Colloidcancer, -- Cancer aréolaire gelatiniforme (Cruveilhier);

<sup>1)</sup> Arch. f. physiol. Heilk., 1849, p. 722. Cfr. auch S. 154.

<sup>2)</sup> Arch. f. Anat., 1843, S. 396.

<sup>3)</sup> Handbuch der allg. pathol. Anat., I, S. 371.

<sup>4)</sup> l. c. (S. 144) und Henle und Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med., 1847, S. 377.

<sup>5)</sup> Abh. d. naturforsch. Ges. in Halle, 1858, Bd. IV. (Bemerkungen über einige von Krebs zu trennende Geschwülste.)



Zweifel an der Krebsnatur dieses Tumors hegte aber schon Cruveilhier, der die krankhaften Erscheinungen, die diese Geschwulst im Organismus hervorruft, nur auf mechanische Einwirkung zurückführt; außerdem fehle der Geschwulst auch der Krebsaft (cfr. auch S. 108); ebenso glaubte auch J. Vogel<sup>1)</sup> an der Krebsnatur der Gallertgeschwulst zweifeln zu müssen, weil die Zellen, die die Gallerte enthielten, von den eigentlichen Krebszellen durch ihre Größe und durch ihre zarten und dünnen Wände unterschieden wären.

Ja, J. F. H. Albers<sup>2)</sup> hatte den Gallertkrebs direkt für eine gutartige Geschwulst erklärt. Auch Bruch<sup>3)</sup> der sich hauptsächlich mit der Zellenuntersuchung des Gallertkrebses beschäftigte und nachwies, daß besonders die endogene Zellenbildung beim Alveolarkrebs am üppigsten vorhanden wäre, identifizierte diesen Tumor fast mit den gutartigen Colloidgeschwülsten der Schilddrüse.

Mit dieser Frage nun, wie sich der Gallertkrebs zu den Colloidgeschwülsten verhalte, beschäftigte sich eingehend Theodor Frerichs in der bereits oben erwähnten Schrift.<sup>4)</sup>

Neben der histologischen Struktur des Gallertkrebses interessierte die Autoren besonders die chemische Beschaffenheit dieser Gallerte.

Mulder,<sup>5)</sup> der, wie wir gesehen haben, den Krebsaft chemisch untersucht hatte, studierte auch die Gallerte genauer und kam zu dem Resultat, daß der Grundstoff der Gallerte durchaus verschieden sei von den Proteinkörpern ( $E_{48}H_{72}N_{12}O_{14}$ ), indem dieser Stoff ein  $H_4N$  mehr und  $O_2$  weniger enthalte. Dieser Stoff, den Mulder mit Pyin vergleicht, ist in Wasser unlöslich, löslich aber durch Kalilauge, unterscheidet sich also dadurch vom Ptyalin; vom Schleim unterscheidet sich dieser Stoff durch seine Löslichkeit in Essigsäure, von den Proteinverbindungen, außer durch die chemische Zusammensetzung, auch noch dadurch, daß er durch Galläpfelaufguß einen Niederschlag bildet.

Auch Würz<sup>6)</sup> untersuchte diese Gallerte chemisch genau, bestätigte den Befund Mulder's und konnte als neue Tatsache feststellen, daß die Gallerte außerordentlich stickstoffarm wäre; sie enthält nur 7 Proz. N, während sonst die Gallerte 18 Proz. enthält. Nur das Chitin bei Insekten und Crustaceen hat einen so niedrigen N-Gehalt.

Die chemische Untersuchung der Zellen des Gallertkrebses ergab nichts Abweichendes von den gewöhnlichen Bestandteilen.

Frerichs glaubte, daß das Pyin mit dem in der Synovia gefundenen Stoff identisch wäre.

Auch Frerichs fand ebenso wie die anderen Autoren beim Gallertkrebs histologisch eine faserige Grundlage (Bindegewebsfasern) mit eingestreuten Kernfasern: die Gallerte schilderte er als eine amorphe, durchsichtige Substanz, welche außer Fetttröpfchen und Körnchen blasse Zellen und Kristallbildungen zeigt.

<sup>1)</sup> Pathol. Anat., 1845, Bd. I, S. 296.

<sup>2)</sup> Erläuterungen zu dem Atlas, Abt. IV, Bonn 1844, S. 135 und: Narbenbildung der Krebsgeschwüre und Heilung der Krebskrankheit. Rheinische Monatsschrift, II, 1848.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 146.

<sup>4)</sup> l. c. S. 141.

<sup>5)</sup> l. c. S. 154.

<sup>6)</sup> Cfr. Lebert, Virchow's Arch., Bd. IV, S. 20 und Luschka ibidem S. 400.

Frerichs sah alle möglichen Formen von Zellen mit und ohne Kerne oft zu unregelmäßigen Haufen vereint.

Er spricht diese Zellformen als Epithelialzellen an, um so mehr, als sie auch in ihrem chemischen Verhalten ersteren gleichen. (Durch Essigsäure werden sie gar nicht, durch Kali caust. nur äußerst langsam verändert!)

Der Verlauf der Gallertgeschwulst ist nun so, daß die Alveolen platzen, der Tumor zusammenfällt und sich kalkig inkrustiert.

Aus histologischen Gründen (die Zellen gleichen mehr den Epithelial- als den „runden, plumpen Krebszellen“), als auch aus klinischen (beschränkt sich nur auf membranöse Teile, befällt niemals drüsige Organe und ruft nie sekundäre Ablagerungen hervor), aus diesen Gründen sage ich, schied Frerichs den Gallertkrebs aus der Reihe der echten Krebse aus und stellte diese Gruppe auf eine Stufe mit den Colloidgeschwülsten (Struma), obwohl er nicht leugnet, daß derartige Tumoren auch einmal krebsig degenerieren können. Er sagt selbst, daß er einmal im Pariser Hôtel-Dieu eine Ovarialcyste mit krebsiger Entartung gesehen hätte und führt auch einen ähnlichen Fall an, den Gluge<sup>1)</sup> beobachtet hatte.<sup>2)</sup>

Die Theorie Frerichs' wurde bekämpft von K. Rokitansky, der in seiner Arbeit: „Ueber den Gallertkrebs mit Hinblick auf die gutartigen Gallertgeschwülste“<sup>3)</sup> im Jahre 1852 die Krebsnatur des Gallertkrebses nachwies, und von dem Gallertkrebs das gallertartige Sarkom trennte, obwohl auch er früher den Gallertkrebs für eine wuchernde Cystenbildung angesehen hatte.

Rokitansky interessierte sich bei seinen Studien über den Gallertkrebs hauptsächlich für den Gerüstbau desselben.

Das Gerüst variiert nach Rokitansky von einem zarten Maschenwerk bis zu einem ganz kolossalen Fachwerk.

Rokitansky stellte den alveolären Gallertkrebs als eine bestimmte Spezies auf, während Cancer aréolaire mehr eine generische Bedeutung hat.

Neben den Areoli sind nun nach Rokitansky in der Gallertmasse auch Alveoli enthalten, die bisher nicht beschrieben waren.

Nach Rokitansky besteht der alveoläre Gallertkrebs aus einem faserigen Maschenwerk mit membranösen Balken und zellenartigen Räumen von verschiedener Größe, oft verhalten sich diese Räume wie Cysten! In den Räumen befindet sich die gallertige Masse.

Das Fachwerk besteht aus wellig gekräuselten Bindegewebsfibrillen, denen oblonge Kerne und sog. Kernfasern in verschiedener Menge beigemischt sind.

Das Gerüst beim Gallertkrebs ist nun genau so beschaffen wie beim echten Krebs.

Vom Gallertkrebs ging überhaupt Rokitansky's Studium des Gerüstbaus aus.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Atlas der pathol. Anatomie, Lief. 11.

<sup>2)</sup> Karl Köster, auf dessen Arbeit: die Entwicklung der Carcinome und Sarkome, Würzburg 1869 (nicht, wie Behla in seiner Carcinomliteratur S. 108 fälschlich angibt 1889!), wir noch späterhin zurückkommen werden, befindet sich im Irrtum mit seiner Angabe, daß Frerichs die Gallertcarcinome für eine bösartige Geschwulst gehalten hätte.

<sup>3)</sup> Aus dem Juliheft des Jahrg. 1852 der Sitzungsberichte der mathem.-naturw. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien, Bd. IX, S. 350. 38 S. mit 3 Tafeln.

<sup>4)</sup> Märzheft desselben Jahrgangs. Cfr. auch S. 151.

Während er früher glaubte, daß das Gerüst durch Auseinanderreißen einer soliden Grundlage entstünde, kam er jetzt nun zu dem Resultat, daß es sich um eine Neubildung handle.

Der zweite und wesentliche Bestandteil des Gallertkrebses, die Gallerte, interessierte Rokitansky mehr vom histologischen als vom chemischen Standpunkt. Er hielt die Gallerte für einen Abkömmling der Eiweißkörper (Albumin, Fibrin), der sich einerseits zu faserigem Bindegewebe gestaltet, andererseits aber als Blastem die Krebselemente abgibt.

Rokitansky beschreibt die Gallerte als eine opake, konzentrisch geschichtete Masse, zwischen deren Schichten faserig ausgezogene Kerne und geschwänzte Zellen (Virchow's Bindegewebskörperchen) sich befinden.

Die Räume hielt Rokitansky für eine strukturlose Blase, welche in den von der konzentrisch geschichteten Gallertmasse gebildeten Alveolus aufgenommen wird. Rokitansky will auch eine solche Blase isoliert haben (cfr. Fig. 8).

Die Blasen können auch dadurch entstehen, daß große Kerne der in der Gallertmasse enthaltenen Zellen zu Blasen heranwachsen, welche die ganze Zelle anfüllen. Diese Art Cysten geht nach Rokitansky aus dem Stroma hervor!

Die Blasen enthalten oft Brutelemente (Kerne und kernhaltige Zellen); der Kern ist oft brüchig, mit schwarzer Kontur umgeben und ist gegen Essigsäure widerstandsfähig.

Die Kerne sind colloid entartet (Lebert's Colloidkörperchen).

Neben diesen Kernen findet man, nach Rokitansky, auch noch größere, konzentrisch geschichtete, gelbbraunliche Colloidkugeln, in denen man häufig eine „Desaggregation“ der Masse zu Körnchen und zu nadelförmigen Splittern wahrnimmt. Zuweilen findet man beim Gallertkrebs auch einfache oder geschichtete Inkrustate, dann Fettkörnchen, als aus der Metamorphose des Kerns und Zellinhalts hervorgegangen.



Fig. 8.

Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. I, Fig. 2c. (Isolierte an einer Stelle eingefaltete Blase. Vergr. 90 mal.)

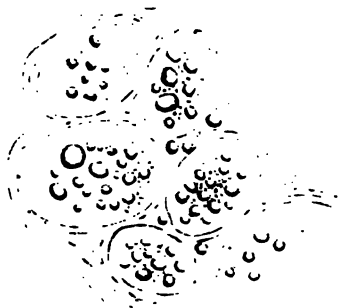


Fig. 9.

Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. III, Fig. 11a. (Alveolare Gallertmasse mit zahlreichen Colloidkugeln. Vergr. 90 mal.)



Fig. 10.

Aus Rokitansky: Gallertkrebs. Taf. III, Fig. 11b. (Colloidkugeln in Desaggregation. 400f. Vergr.)

Diese wichtige Metamorphose des Kerns, die Rokitansky hier beschreibt, spielt, wie wir noch späterhin sehen werden, eine große Rolle in der ganzen Krebspathologie.

Gemäß der Blastemtheorie hält Rokitansky die Gallerte für einen freien Erguß als Blastem, aus dem sich dann die Elemente und auch der Krebsstoff entwickeln.

Das Colloid hält Rokitansky für eine Substanz, mit deren Auftreten eine Reihe von Metamorphosen beschlossen wird, welche die Eiweißkörper frei oder als Inhalt einer Zelle, zumal aber als Inhalt des Kerns und der aus ihm hervorgegangenen strukturlosen Blase und der Cyste erleiden. „Die Colloidsubstanz ist eine leimartige, einer gesättigten Gummilösung ähnliche, endlich zu einem Konkrement eintrocknende Substanz, als Endprodukt einer früher bestandenen Organisation.“

Der zweite Teil der Rokitansky'schen Arbeit handelt von den cystoiden Gallertgeschwülsten, — den gallertigen Sarkomen, die Rokitansky vom Alveolarkrebs trennte und mehr mit dem Müller'schen Collonema, das auch nach Müller's Ansicht gutartiger wäre als der Gallertkrebs, — identifizierte.

(Die gallertige Masse ist locker angehäuft; neben Kernen und kernhaltigen Zellen finden sich nur spärlich Bindegewebelemente.)

Neben dem histologischen führt Rokitansky auch den klinischen und pathologisch-anatomischen Beweis für die Krebsnatur des Gallertkrebses. Der Gallertkrebs setzt sich an Stelle des normalen Gewebes und wuchert unendlich. Das Stroma kommt auch bei gutartigen Geschwülsten vor, aber das starke Wachstum der Kerne ist charakteristisch für den Krebs.

Außer in den schon von anderen Autoren beschriebenen Organen beobachtete Rokitansky, daß der Gallertkrebs auch im Knochen vorkäme.

Allerdings hält er den Gallertkrebs für den am wenigsten bösartigen; auch die Kachexie ist nicht so stark wie bei den anderen Krebsformen.

Die Gallertgeschwülste (Collonema) sind nach Rokitansky als embryonale Bindegewebsgeschwülste anzusehen (die Gallerte entspricht der Nabelsulze).

Auch Lebert<sup>1)</sup> hielt den Gallertkrebs für einen echten Krebs der langsamer und örtlicher als die anderen Krebsarten verläuft und keine Blutgefäße enthält; derselben Ansicht war auch Broca, der dieser Ueberzeugung in seiner preisgekrönten Schrift:<sup>2)</sup> „Anatomie pathologique du Cancer 1852“ Ausdruck verlieh.

Lebert unterschied ebenfalls beim Gallertkrebs zwei Grundelemente, die halbdurchsichtige Masse und ein maschiges Fasernetz, in welches die Masse eingelagert ist. Er fand aber bei dem Gallertkrebs nicht, wie Rokitansky, Krebsstoff, sondern gallertige Bröckelchen.

Die Gallerte selbst ist amorph hell und hin und wieder mit kleinen Körnchen besetzt, die er als Colloidkörperchen anspricht. Körperchen, die kleine, granulöse, durchsichtige Zellen von unregelmäßigen Konturen darstellen.

<sup>1)</sup> Virchow's Arch., 1852, Bd. IV, S. 192—259 mit 1 Tafel.

<sup>2)</sup> Cfr. Mém. de l'Académie, XVI, 1852.



Lebert hält diese Colloidkörperchen aber nicht, wie Rokittansky, für das Endstadium einer Zellen- resp. Kernmetamorphose, sondern für in der Entwicklung zurückgebliebene Krebszellen (wegen der N-Armut der Gallertmasse). Durch diese Erklärung konnte Lebert auf Grund seiner Lehre von der spezifischen Zelle den Gallertkrebs in die Ordnung der echten Krebse einreihen.

Hingegen stellten sich wieder andere Autoren auf den Standpunkt von Frerichs, und sprachen dem Colloidcancer die Krebsnatur ab.

Hannover hatte schon im Jahre 1843<sup>1)</sup> die Krebsnatur des Colloid- oder alveolaren Krebses bezweifelt und zwar aus folgenden Gründen:

1. in anatomischer Beziehung ist die Colloidzelle von der Krebszelle verschieden.
2. klinisch beschränkt sich das Vorkommen des Gallertkrebses auf den Unterleib (Magen, Darm, Bauchfell); er tritt ferner zur selben Zeit nicht an verschiedenen Körperstellen auf (macht also keine Metastasen) und pflanzt sich per continuitatem fort; er ist ferner lokal und entwickelt sich nur langsam.

Auch die englischen Autoren, z. B. W. Sickley,<sup>2)</sup> zählten den Gallertkrebs, den sie mit „infiltrating disease“ bezeichneten, nicht zu den echten Krebsen; die Bestandteile des Colloidkrebses finden sich nach diesem Autor zwischen einem präexistierenden Gewebe.

Das Stroma geht vom Organ aus, in Form einer Fächertheilung, in deren Abteilungen die Colloidsubstanz sich konzentrisch geschichtet vorfindet.

Velpeau<sup>3)</sup> hielt den Colloidcancer mit dem Enchondrom Müller's für identisch.

Die Colloidsubstanz hat zu dieser Zeit Chemiker und Anatomen viel beschäftigt.

Die Herkunft dieser von Führer<sup>4)</sup> als honigartig bezeichneten Substanz, die eingedickt, braune Klumpen und bisweilen eigentümliche Niederschläge, sog. Colloiddrüsen bildet, war vielen Autoren rätselhaft.

Die einen glaubten, wie wir gesehen haben, die Entstehung auf eine Metamorphose des Zellkerns zurückführen zu müssen, — andere Autoren, wie z. B. Lebert, hielten die Colloidkörperchen für in der Entwicklung zurückgebliebene Krebszellen und Führer vereinigte diese beiden Ansichten in der Bemerkung, daß das Colloid an sich eben nichts repräsentiert als gleichzeitig etwas Werdendes, Ausgehendes und Zerfallenes.

Während das Stroma nach Führer sich entwickelt und die eigentliche Textur und den Bau der Geschwulst bedingt, bildet die Colloidmasse nur den abständigen Ueberschuß.

Trotzdem suchten einige deutsche Autoren, z. B. Buhl,<sup>5)</sup> die Colloidgeschwülste als selbständige Art zu erhalten. Die Colloid-

<sup>1)</sup> Den pathologiske Anatomies Swaar paa Spørgsmaalet: Hvad er Cancer? Kjøbenhavn 1843. (Cfr. auch l. c. S. 137.)

<sup>2)</sup> Med. chir. Transact., XXXIX. p. 259.

<sup>3)</sup> l. c. S. 144.

<sup>4)</sup> Deutsche Klinik, 1852, S. 261.

<sup>5)</sup> Münchener Illustr. Zeit., Heft 2 (zitiert von Führer).

körperchen sind nach Buhl ein wesentlicher, morphologischer Bestandteil.

Virchow's Stellung zu dieser Frage war eine schwankende. In seiner ersten Arbeit über den Krebs <sup>1)</sup> ließ er die Frage, woraus die Gallerte bestände, offen.

Späterhin <sup>2)</sup> zählte er die Colloidkörperchen zu den Corpora amy-lacea und schrieb dem von ihm als „Schleimgewebe“ bezeichneten Gewebe eine Colloidstruktur zu. Als Typus eines solchen sah er die Wharton'sche Sulze, den Glaskörper und den Hahnenkamm an.

Dann behauptete er, <sup>3)</sup> daß das Colloidgewebe in seiner Totalität ein morphologisches Aequivalent von Knorpel darstelle und identisch sei mit Kölliker's netzförmigem Bindegewebe. Dieses wäre jedoch organisationsfähig, während die Colloidsubstanz nicht organisationsfähig wäre. <sup>4)</sup>

In seiner Zellulärpathologie <sup>5)</sup> schließlich spricht er der Bezeichnung Colloid überhaupt jeden histologischen Wert ab und gebraucht den Ausdruck Colloid nur noch in adjektiver Form, um damit das besondere Aussehen eines Tumors zu bezeichnen.

So spricht er z. B. von einem Colloidkrebs, — Colloidsarkom —, Colloidfibrom etc.

Den Colloidkrebs als besondere Art des Krebses erkennt Virchow nicht an.

So schwankten die Meinungen über den Colloid- oder Gallertkrebs hin und her.

Durch die Arbeiten E. Wagner's, <sup>6)</sup> welcher behauptete, daß die Gallerte durch eine Degeneration der krebsigen Elemente entstehe, kam die Frage nach der Herkunft der Gallerte wieder in Fluß.

Zwei Ansichten bestanden zu dieser Zeit. Schraut, <sup>7)</sup> Förster <sup>8)</sup> und E. Wagner behaupteten, daß die Gallertmasse durch eine Metamorphose der Zellen selber entstünde, während Lebert und Virchow die Gallertmasse von einer schleimigen Beschaffenheit des Grundgewebes herleiteten.

Späterhin vereinigte Förster <sup>9)</sup> diese beiden Ansichten, unterschied einen Schleimgerüstkrebs und einen Schleimzellenkrebs und gab diesen beiden Abarten des Gallertkrebses eine Stellung zwischen Epithel- und echtem Krebs.

Eine andere, besondere Form von Gallertkrebs beschrieb Cruveilhier <sup>10)</sup> als Cancer alvéolaire avec matière perlée (an einem Testikel beobachtet), ausgezeichnet durch „une trame aréolaire à parois fibreuses“; besonders bemerkenswert war aber „une substance perlée“, die sich leicht herausheben ließ: „présentant l'aspect de petites perles de la plus belle eau“.

<sup>1)</sup> Virchow's Arch., Bd. I, 1847.

<sup>2)</sup> Würzburg, Verh. II, S. 52.

<sup>3)</sup> ibidem II, S. 318.

<sup>4)</sup> ibidem III, S. 124. Die Literatur über Colloid bis zu dieser Zeit findet sich vollständig bei v. Heßling (Münchener Illustr. Zeitung).

<sup>5)</sup> 4. Aufl., S. 550.

<sup>6)</sup> Arch. f. physiol. Heilk., 1856, p. 106.

<sup>7)</sup> Over de goed-eu kwaadaardige Gezwellen, 1850.

<sup>8)</sup> Illustr. med. Zeit., 1852, p. 343 und Handbuch der pathol. Anat., Bd. I, 2. Aufl., wo auch die Literatur bis 1869 verzeichnet ist.

<sup>9)</sup> Handbuch, Bd. I, S. 434.

<sup>10)</sup> l. c. (S. 167) Bd. III, S. 386, mit Abbild. im Atlas, Fig. 1 und 2.

Trotzdem kam die Frage, über die Stellung, die der Gallertkrebs in der Pathologie der Krebskrankheit einzunehmen hätte, nicht zur Ruhe, und wir werden uns noch späterhin mit diesem Thema beschäftigen müssen.

Einige andere zu dieser Zeit beschriebenen Abarten des Krebses sind nur von untergeordneter Bedeutung und haben als selbständige Gruppe bei den Autoren weiter keine Beachtung gefunden.

Hierher gehört der von Rokitansky<sup>1)</sup> zuerst beschriebene

### Cystenkrebs,

dessen Grundlage der Alveolus ist, und der dann entsteht, wenn Krebsgewebe natürliche Cysten, z. B. Hoden und Eierstock, durchbricht und im Inneren weiter wuchert, oder wenn sich an der inneren Seite der Cyste medullare Wucherungen, in Form von blättrigen, blumenkohlartigen Exkreszenzen entwickeln.

Auch im Knochen hat Rokitansky eine derartige Krebsbildung beobachtet.

Cruveilhier<sup>2)</sup> beschrieb ebenfalls einen solchen Cystencancer. Er hielt jedoch diesen encystierten Cancer für gutartig und lokaler Natur, da keine Neigung zu Rezidiven bei ihm vorhanden wäre, während der Cancer ohne Cystenumrahmung bösartig und konstitutionell wäre.

Uebrigens erkannte Virchow<sup>3)</sup> weder den Zotten- noch den Cystenkrebs als eine selbständige Form an.

Unter der Bezeichnung Cancer vesicularis beschrieb dann Schuh<sup>4)</sup> im Jahre 1851 einen Tumor, der aus einem Aggregat von kugligen oder eiförmigen Bläschen verschiedener Größe besteht, die mit einer durchsichtigen, farblosen oder graugelblichen Flüssigkeit gefüllt sind.

Er hält diesen Tumor für identisch mit Otto's Alveolarkrebs, dem Cancer gélatiniforme (Laënnec's) und dem Cancer aréolaire (Cruveilhier's).

Schuh wendet sich gegen diese letztere Bezeichnung, weil keine Aehnlichkeit mit einer Bienenzelle (alvearium — area) vorhanden wäre, und weil auch bei gutartigen Tumoren oft ein alveolärer Bau beobachtet wird.

Schuh hält diesen Tumor ebenfalls für gutartiger Natur.

Als Cancer anormal bezeichnete Velpeau<sup>5)</sup> einen Tumor, der zuerst gutartig und später bösartig würde, doch verfügte er selbst nur über eine einzige Beobachtung. (Beginn mit bläulichen Flecken, die später erhaben werden.) Andere Autoren teilten weitere Beobachtungen nicht mit.

Auch ein grüner Krebs (Chloroma) wurde im Jahre 1854 von Aran<sup>6)</sup> beschrieben, der ihn an der Dura mater bei jugendlichen, männlichen Personen, die während des Lebens an Blutungen und Taubheit litten, beobachtet hatte. Um Gallenfarbstoff hätte es

<sup>1)</sup> Handbuch der pathol. Anat., I. S. 303 und 390.

<sup>2)</sup> l. c. S. 167, Bd. III, S. 42.

<sup>3)</sup> Virchow's Arch., Bd. I. 1847.

<sup>4)</sup> l. c. S. 117.

<sup>5)</sup> l. c. S. 144.

<sup>6)</sup> Arch. général, Oct. 1854.



eine adipöse, pankreatische, cystische, mamilläre, tuberkulöse, pulpöse und carcinomatöse Form des Sarkoms.

Als man nun später den feineren, histologischen Bau der Tumoren kennen lernte, suchte besonders Joh. Müller die Bezeichnung Sarkom nur für gewisse Geschwülste zu erhalten, die er auch albuminöses, gutartiges Sarkom, oder Sarkom mit geschwänzten Körperchen und eiweißartige Fasergeschwulst nannte.

J. Vogel<sup>1)</sup> bezeichnete diesen Tumor als unausgebildete Fasergeschwulst und vereinigte sie mit den Fasergeschwülsten überhaupt.

Um nun die Verwirrung zu beseitigen, die die Benennung Sarkom hervorgerufen hatte, suchte man diese Bezeichnung aus der Nomenklatur der Geschwülste überhaupt zu beseitigen, besonders wurden derartige Versuche von französischen Forschern gemacht.

Lebert<sup>2)</sup> beschrieb diese Tumoren, die durch das Vorkommen von reichlichen Spindelzellen ausgezeichnet waren, als „Tumeurs fibroplastiques ou sarcomateuses“.

Aber auch diese Bezeichnung richtete wieder viel Verwirrung an.

So teilte z. B. Velpeau<sup>3)</sup> wiederum die fibroplastischen Geschwülste ein in solche, welche den Sarkomen der deutschen Autoren entsprachen und in Colloidkrebse.

Späterhin definierte Houel,<sup>4)</sup> welcher die letzte Abteilung des schon erwähnten Werkes von Cruveilhier bearbeitet hat, diese, von Lebert mit „tumeurs fibroplastiques“ bezeichneten Geschwülste als:

„Des néoplasmes morbides, formés d'éléments anatomiques analogues à ceux, que l'on rencontre en abondance dans le tissu d'embryon et plus tard dans les cicatrices.“

Deshalb glaubte auch Houel, daß die Bezeichnung „tumeurs embryo-plastiques“ passender wäre. „parceque chez l'embryon ils donnent naissance aux organes, dont ils ne sont que les rudiments“. Nur findet die Entwicklung in pathologischer Weise statt.

„Ces mêmes éléments au lieu de suivre, l'évolution embryonnaire forment par leur agglomération des tumeurs, qui ont une tendance continuellement envahissante.“ . . .

Hier finden wir also schon Anfänge einer Embryonaltheorie in bezug auf die Entstehung der Geschwülste vor.

Histologisch fand Houel als Grundlage der Geschwulst ein „Trame de tissu conjonctif“, ferner, runde Zellen, Mutterzellen, längliche Zellen mit einem Kern und freie Kerne.

Diese Tumoren, die von den französischen Autoren zu den homöomorphen Geschwülsten gerechnet wurden, wurden, obwohl sie mit den Krebsen viel Aehnlichkeit hatten, doch sowohl in pathologisch-anatomischer Beziehung, als auch in bezug auf ihren klinischen Verlauf von den echten Carcinomen getrennt.

Wohl haben die „tumeurs fibroplastiques“ auch einen „Krebssaft“, aber dieser ist transparent, während der Saft des echten Krebses undurchsichtig ist.

Klinisch wachsen diese Tumoren langsam und zerstören nicht die Organe, sondern rufen Krankheitserscheinungen nur infolge der Kompression hervor.

<sup>1)</sup> Pathol. Anat., S. 184.

<sup>2)</sup> Physiol. pathol., 1845, II, p. 120.

<sup>3)</sup> l. c. S. 144.

<sup>4)</sup> l. c. S. 167, Bd. V, S. 327.



unterscheiden sich nach Volkmann durch das Grobe ihrer anatomischen Struktur und durch ihren klinischen Verlauf vom Krebs. Sarkome haben ihren Ursprung im subkutanen und die Carcinome im submukösen und Drüsengewebe. Auch werden beim Sarkom die Nachbardrüsen nicht infiziert, und die Rezidive entwickeln sich langsamer.

Volkmann hielt die Sarkome für Geschwülste lokaler Natur „gegenüber der infizierenden Kraft des Carcinoms“. Auch könnten Sarkom und Krebs sich nebeneinander entwickeln, als Ausdruck ein und desselben Grundleidens. Volkmann beseitigte auch die vagen Begriffe, wie Fungus cranii und Fungus Durae matris, die bis dahin als selbständige Krankheiten angesehen wurden. Die Gallertkrebse beschreibt er als Myxome und scheidet sie aus der Reihe der Krebse aus, ebenso das Carcinoma alveolare.

Die Stellung, die gegenwärtig das Sarkom in der Onkologie einnimmt, ist von Virchow<sup>1)</sup> begründet worden, der es als eine zur Gruppe der Binde substanzgeschwülste gehörige Neubildung bezeichnete, welche durch vorwiegende Entwicklung zelliger Elemente ausgezeichnet ist, und zwar unterschied er nach der Beschaffenheit der Sarkomzellen — ein Spindelzellen-, Sternzellen-, Rundzellen-, und Endothelialsarkom.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die weiteren Schicksale des Sarkom zu verfolgen. Uns lag nur daran, die Tumoren zu erwähnen, die um diese Zeit von den echten Carcinomen getrennt wurden.

### Das Cancroid und Epitheliom.

Große Schwierigkeiten verursachten auch zwei Tumorarten, nämlich das Cancroid und das Epitheliom, die man zu dieser Zeit von dem echten Krebs getrennt hatte, in bezug auf ihre Stellung in der Reihe der Geschwülste.

Das Cancroid war von Lebert,<sup>2)</sup> weil in diesem Tumor nicht die spezifische Krebszelle gefunden wurde, zuerst als Pseudocancer und späterhin als Cancroid beschrieben worden. Hannover,<sup>3)</sup> der gleichfalls ein Anhänger der Lehre von der spezifischen Krebszelle war, hatte denselben Tumor als „Epithelioma“ beschrieben, weil er dessen Zellen als Epithel- und nicht als Krebszellen erkannt hatte.

Ebenso wie nun bei der Lehre von der „spezifischen Zelle“ Anhänger und Gegner auftraten, ebenso entbrannte auch der Streit darüber: gehört das Cancroid, resp. Epitheliom zum Krebs, oder ist es eine gutartige Geschwulst?

Nun hatte man schon in früheren Zeiten beobachtet, daß manche Krebse, besonders der Haut, sich durch ihren gutartigen Verlauf auszeichneten. In der vormikroskopischen Zeit waren jedoch diese Hautkrebse nicht Gegenstand genauerer Erforschung gewesen. Allgemein bezeichnete man diese Tumoren als Noli me tangere, chancre malin, cancers verruqueux, ulcères rongeants etc.

Le Dran<sup>4)</sup> war der erste Autor der im Jahre 1757 dem Can-

<sup>1)</sup> Die Geschwülste, II, p. 170 und Archiv, Bd. XIII.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 134.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 137.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 60.

croid, das er als Hautkrebs bezeichnete, eine besondere Stellung wegen seines klinischen Verlaufs angewiesen hat.

Percival Pott<sup>1)</sup> hatte im Jahre 1783 den Schornsteinfegerkrebs vom Krebs getrennt und ihn gleichfalls als Hautkrebs beschrieben. Auch andere ältere Schriftsteller, wie z. B. A. G. Richter, Bayle und Cayol u. a. hatten schon auf die verhältnismäßige Gutartigkeit gewisser Hautkrebse aufmerksam gemacht.

Laënnec rechnete die Hautkrebse noch zu den Scirrhen oder Encephaloiden.

Genauer untersucht wurden diese Tumoren erst durch Johannes Müller (1838), der die Zellen des „Noli me tangere“ anders beschaffen fand, als die des Krebses, ferner von Paget,<sup>2)</sup> der die Hautkrebse für Hypertrophien der Papillen erklärte.

Ursprünglich hatte Alibert<sup>3)</sup> unter dem Namen Cancroid einen Tumor beschrieben, der mit unserem heutigen Keloid identisch ist.

Dadurch nun, daß Lebert diese Bezeichnung für seinen als Pseudocancer beschriebenen Tumor annahm, trat eine Verwirrung ein.

Was verstand nun Lebert unter seinem Cancroid? Er hatte, wie wir gesehen haben,<sup>4)</sup> diejenigen Tumoren, welche die „spezifische Krebszelle“ nicht enthielten, klinisch aber doch dem Krebse nahe standen, zuerst als Pseudocancer beschrieben. Diese Tumoren enthalten nach Lebert keine fremden Elemente, sondern entstehen durch Hypertrophie; er rechnete deshalb den Pseudocancer auch zu den homöomorphen Tumoren und proklamierte seine lokale Natur und verhältnismäßige Gutartigkeit.<sup>5)</sup>

Im Jahre 1843<sup>6)</sup> hatte aber Hannover, der gleichfalls ein Anhänger der „spezifischen Krebszelle“ war, das „Epitheliom“ beschrieben, welches wohl krebsartigen Charakter hätte, aber nicht die spezifische Krebszelle enthielt, sondern Zellen, die mehr epithelialer Natur wären.

Lebert mußte nun also zu diesem Epitheliom gleichsam als einer besonderen Abart seines Pseudocancer Stellung nehmen.

Im Jahre 1845 gab nun Lebert in seiner „Physiologie pathologique“<sup>7)</sup> eine genauere Beschreibung des Hannover'schen Epithelioma unter der Bezeichnung „Tumeur épithéliale et épidermale“, welches er, wie alle Pseudocancer, zu den homöomorphen Geschwülsten zählte. Er grenzte aber dieses Epithelioma nicht, wie Hannover, scharf ab, sondern rechnete dazu eine Menge Geschwülste, welche nur aus hypertrophierten Hautpapillen bestehen, die auf einer durch chronische Entzündung verhärteten Basis sitzen.

Späterhin<sup>8)</sup> nannte er diese Tumorform Warzengeschwulst und Pseudocancer der Haut, weil sie mit der Entstehung der Warzen Ähnlichkeit hatte.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 87.

<sup>2)</sup> Med. Gaz., 1838, p. 287.

<sup>3)</sup> Description des maladies de la peau. Paris 1814. Wegen der Ähnlichkeit, die die Fortsätze des Tumors mit den Krebsfüßen hatten, nannte Alibert den Tumor zuerst Cancroid, späterhin aber Cheloid (χιζή = Schere oder Kralle).

<sup>4)</sup> Cfr. S. 135.

<sup>5)</sup> Ebenso auch Maisonneuve und Michou. Gaz. des hôp. Jan. 1853.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 137.

<sup>7)</sup> S. 8, 11, 396 usw.

<sup>8)</sup> Abh. aus dem Gebiete der prakt. Chirurgie und der pathol. Physiologie. Berlin 1848. p. 16, 233, 574 (nach Hannover).



Die runden, aus konzentrischen Schichten eingeschrumpfter Epithelialzellen bestehenden Körper hat Lebert zuerst gefunden, hatte sie aber für junge, unentwickelte Papillen gehalten.

Diese Lebert'sche Deutung wurde von Frerichs<sup>1)</sup> bekämpft, der in den vermeintlichen hypertrophischen Papillen zylinderförmig angeordnete, neugebildete Epithelien erkannte, welche das normale Papillargewebe zum Schwunde bringen.

Frerichs unterschied zwei Stadien des Verlaufs:

1. Beginn als Knötchen mit breiter Basis und glatter Oberfläche, ähnlich den Warzen und Condylomen;
2. massenhafte Produktion von Epithelzellen, die in die Tiefe wuchern, die Papillen auseinanderdrängen und zum Schwunde bringen.

Frerichs vergleicht diesen Vorgang mit dem der Fettdegeneration der Muskelfasern.

Diese destruierenden Epithelialgeschwülste wurden späterhin von Förster<sup>2)</sup> als sog. Papillome, bei denen er eine einfache, destruierende und ulcerierende Form unterschied, vom Cancer und Pseudocancer als selbständige Tumorengruppe getrennt.

Infolge der Einwände von seiten Frerichs gab Lebert nun die Ansicht von der Entstehung des „Tumeur épithéliale“ und „épidermale“ aus hypertrophischen Hautpapillen auf und zählte dann das Hannover'sche Epithelioma im Jahre 1851 in seiner „Traité prat. des maladies cancer.“ etc. (p. 611) zu den „Cancroides de la peau,“ zu denen er aber noch eine Menge anderer Geschwülste rechnete, u. A. auch das Keloid.

Als charakteristisch für diese Cancroide hat Lebert besonders die „globes épidermiques“ gehalten, die durch Essigsäure am besten zu erkennen wären.

Die Frage nun: „Ist das Cancroid, resp. das Epitheliom ein echter Cancer, oder nicht“, hatte zu vielen, lebhaften Erörterungen Veranlassung gegeben.

Die beiden Hauptvertreter der Lehre von der „spezifischen Zelle“, Lebert und Hannover, mußten diese Frage verneinen, denn sonst wäre ihre ganze Theorie hinfällig gewesen.

Abgesehen von dem Fehlen der spezifischen Zelle, glaubten beide Autoren auch in dem klinischen Verlauf des Cancroids Unterschiede festgestellt zu haben. Wir haben schon oben erörtert, welcher Art diese Unterschiede nach Hannover waren,<sup>3)</sup> und auch Lebert führt derartige klinische Abweichungen an.

Der Pseudocancer ist nach Lebert eine homöomorphe Bildung, aus den Elementen der Haut bestehend, lokaler Natur und langsam verlaufend; er hat seinen Ursprung in den oberflächlichsten Teilen der Haut und bildet ein Geschwür mit glattem, oder häufiger warzigem, roten Grunde; die benachbarten Lymphdrüsen sind nicht angeschwollen.

Der „echte Krebs“ hingegen ist eine heteromorphe Bildung, hat einen schnellen Verlauf, verursacht eine allgemeine Infektion, geht von den tiefsten Schichten der Cutis aus, bildet Geschwüre mit un-

<sup>1)</sup> Ueber die destruierenden Epithelialgeschwülste. Jenaer Annalen, 1849, Bd. I, p. 3.

<sup>2)</sup> Handbuch der allg. pathol. Anatomie, 1855, Bd. I, S. 273.

<sup>3)</sup> Cf. S. 139.

ebenen Rändern. verjaucht und ruft Anschwellung der benachbarten Lymphdrüsen hervor.

Ebenso, wie es bei der Lehre von der spezifischen Zelle Anhänger und Gegner dieser Lehre gab, ebenso finden wir auch bei der Cancroidfrage Autoren, die die Krebsnatur des Cancroids bekämpften und verteidigten.

Von deutschen Autoren nun hatte Rokitansky, obwohl Lebert's Arbeiten schon veröffentlicht waren, in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie, 1846, Bd. I, S. 385, unter der Bezeichnung „Epithelialafterbildung“ das Hannover'sche Epithelioma beschrieben und als ein Aftergebilde geschildert, welches ganz und gar aus Zellen besteht, die den Epidermidalzellen oder größeren Epithelialzellen analog sind. Rokitansky hatte das Epithelioma aber noch als eine Varietät des Medullarkrebses angesehen und den Epithelialkrebs nur als mildere Form betrachtet.

Rokitansky war aber der erste Autor, der bei dieser Geschwulstform eine Interzellulärsubstanz beschreibt.<sup>1)</sup>

„Diese Elemente (scil. Zellen) werden durch eine sehr sparsame, unmerkliche Interzellulärsubstanz zusammengehalten, weichen bei mäßigem Drucke oder ohne diesen im Gefolge der Einwirkung von Essigsäure oder anderer Säuren, welche die Interzellulärsubstanz auflösen, auseinander.“

Dann hatte Ecker<sup>2)</sup> nachgewiesen, daß ein Teil der in der Haut vorkommenden sog. krebsigen Ulcera keine carcinomatöse Textur, sondern die ulcerierender Papillargeschwülste habe.

Mayer<sup>3)</sup> und Lebert<sup>4)</sup> brachten Epithelialkrebs und ulcerierende Warzen in Verbindung und behaupteten, daß ersterer aus letzteren entstehe.

Ecker hatte übrigens als Erster die Struktur und die epitheliale Entstehung des Epithelioma erkannt und genauer beschrieben.

Es entsteht nach Ecker zuerst eine Hypertrophie und Verlängerung der mit dem Pflasterepithel überall überzogenen Hautpapille, dadurch werden senkrecht stehende Glieder gebildet, aus welchen sich die Papillen herausziehen lassen.

Die vermehrte Epithelialbildung isoliert die Papillen voneinander, besonders an ihrem Ende, während die Epidermisschicht in der Tiefe, zwischen den einzelnen Papillen dünner ist.

Ecker machte auch schon auf die Neigung dieser Epitheliome zu Rezidiven aufmerksam.

Der erste Autor nun, der der Frage näher trat, ob das Hannover'sche Epithelioma zu den Krebsen gehöre oder nicht, war C. Bruch.

Da er wie wir gesehen haben, ein Gegner der spezifischen Zelle war, so glaubte er, das Epithelioma als echten Krebs ansehen zu müssen. Die Epithelial- und die Krebszelle sind nach Bruch nur in der Häufigkeit der endogenen Form der Zellen, die allerdings an der normalen Oberhaut wenigstens zu den größten Seltenheiten

<sup>1)</sup> Handbuch der pathol. Anatomie, 1846, Bd. I, S. 387.

<sup>2)</sup> Archiv f. physiol. Heilkunde, 1844, p. 380.

<sup>3)</sup> Bullet. de la Soc. anat., 1844 und: Recherches sur les tumeurs épidermiques et leurs relations avec l'affection cancéreuse. Thèse Paris 1846

<sup>4)</sup> Physiol. path., 1845, II, 8.

gehören, einander ähnlich. Die Dichtigkeit der Papillen beim Epitheliom beruht nach Bruch darauf, daß die eigentliche Substanz der Papille atrophirt und von der überwiegenden Epithelialbildung zusammengedrückt wird. Bruch gibt also eine ähnliche Erklärung für diesen Vorgang ab, wie Frerichs. Im übrigen machte er eine scharfe Unterscheidung zwischen Wucherung der normalen Epidermis und der selbständigen Entwicklung von neugebildeten Zellenmassen mit epithelialem Charakter in der Tiefe des Coriums.

Andere deutsche Autoren wiederum, wie z. B. v. Bärensprung,<sup>1)</sup> rechneten das Epithelioma zu der *Verruca rhagadoidea* (Wasserberg) (breite Warze mit zerklüfteter Oberfläche, wie mit Borsten gespickt). Die Borsten sind nach v. Bärensprung die Papillen. Er bestritt die Krebsnatur des Epithelioma.

Auch andere deutsche Forscher erklärten sich gegen die Krebsnatur des Epithelioma, so z. B. Hassenstein,<sup>2)</sup> weil besonders der klinische Verlauf, bei dem keine Allgemeinerscheinungen auftraten, dagegen spräche.

Mikroskopisch unterscheiden sich, nach Hassenstein, die Zellen in nichts von den Epidermiszellen; er fand bald ganz junge, bald hornartig vertrocknete Zellen. Ob der Tumor vom Papillarkörper ausginge, ist nach Hassenstein fraglich, aber die Anordnung der Zellen ist bei dem Tumor anders, als bei der gewöhnlichen Hypertrophie, indem sie parallel zu Blättern geschichtet, senkrecht oder unter Winkeln, auf dem erzeugenden Boden stehen.

G. Gluge<sup>3)</sup> wiederum hielt das Epithelioma für eine Form des „primitiven, cancerösen Geschwürs“, entstehend aus Schleimhautfollikeln und eine käsige Masse enthaltend, die sich allmählich vermehrt und die übrigen, mit der Schleimhaut oder Haut in Verbindung stehenden Gewebe infiltriert und dadurch eine Verdickung und Verjauchung hervorruft.

So schwankten die Meinungen über das Cancroid und das Epitheliom hin und her. Man konnte sich weder über eine genaue Definition, noch über den Charakter dieser Tumoren einigen, da veröffentlichte im Jahre 1849 Bennett<sup>4)</sup> seine Schrift: *On cancerous and canceroid growths*. Edinburgh 1849.<sup>5)</sup>

Bennett faßte unter dem Begriff Cancroid alle Gebilde zusammen, die „krebsigen Charakter bei nicht krebsigem Bau haben“, während Lebert nur durch den Mangel der spezifischen Zelle veranlaßt wurde, sein Cancroid aufzustellen.

Demgemäß konnte also Bennett den Begriff Cancroid weiter ausdehnen. Er unterschied sogar ein knorpeliges (Enchondrom), fettgewebiges und tuberkulöses Cancroid.

Nach Bennett sehen die jungen Epidermiszellen genau so aus wie die Krebszellen, wenn sie einzeln untersucht werden. In Massen aber, in einem Serum untersucht, haben die Epithelialzellen die Neigung, sich zu gruppieren und zusammenzuhängen, alle haben sie

<sup>1)</sup> Beitr. zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig 1848.

<sup>2)</sup> l. c. S. 178.

<sup>3)</sup> Atlas der pathol. Anatomie.

<sup>4)</sup> John Hughes, 1812–1875, Neuropatholog in Edinburgh.

<sup>5)</sup> Die Schrift ist mir leider im Original nicht zugänglich gewesen; ihr Inhalt ist mir nur aus den Arbeiten Hannover's, Köhler's, Virchow's u. a. bekannt geworden.

gleiches Volumen, während die Krebszellen nicht zusammenhängen und verschiedenes Volumen haben.

Die Epidermiszellen bilden konzentrische Epidermiskugeln, bestehend aus Lamellen abgeplatteter Epithelien, und hüllen einen Brutraum ein, der angefüllt ist mit jungen Epithelien, Elementarkörnchen und Interzellulärsubstanz.

Klinisch unterschied Bennett drei Formen seines Cancroids:

1. Entartung gewöhnlicher Warzen,
2. Anfang als Geschwür,
3. Anhäufung von Epithelialzellen an den Ausführungsgängen der Follikel, Verstopfung derselben und Bildung einer Cyste.

Diese drei Vorgänge faßte Bennett unter der Bezeichnung Epithelialcancroid zusammen. So haben wir also nunmehr ein Lebert'sches, ein Bennett'sches Cancroid und das Hannover'sche Epithelioma, — aber jeder Autor beschreibt etwas anderes.

Die Verwirrung in der Terminologie war durch die Bennett'sche Veröffentlichung noch größer geworden und erinnert lebhaft an die Konfusion, die früher in bezug auf die Fungusfrage geherrscht hatte.

In dieses Chaos von Verwirrtheit suchte nun Virchow Klarheit zu bringen.

Virchow<sup>1)</sup> hatte den Krebs histologisch als eine Geschwulst mit alveolärem Bau definiert, wo die Wandungen der Alveolen aus Bindegewebe, — der Inhalt aus Zellen oder Kernen mit flüssiger Interzellulärsubstanz besteht. Demgegenüber stehen Geschwülste, die auch alveolären Bau haben, aber ganz und gar aus Zellen bestehen.<sup>2)</sup> Diese Tumoren nennt Virchow, ebenso wie Lebert, Pseudocancer oder Cancroid.

In einer besonderen Abhandlung: Ueber Cancroide und Papillargeschwülste,<sup>3)</sup> sucht Virchow den Nachweis zu führen, daß die papillare Hypertrophie mit der enormen Zellenwucherung an der Oberfläche allein noch kein Cancroid darstelle. Dieses besteht vielmehr darin, daß sich im Inneren der erkrankten Gewebe und Organe Höhlenalveolen bilden, die mit Zellen von epidermoidalem Charakter angefüllt sind.

Die Höhlen sind groß und von den Alveolen des wahren Krebses dadurch zu unterscheiden, daß sie inmitten der alten Gewebsbestandteile auftreten ohne jene neugebildete Bindegewebsschicht, welche die Wand der Krebsalveolen konstituiert.

Wie sie groß sind, sind sie auch gewöhnlich sparsam, und ihr Inhalt ist nicht milchig oder rahmig, sondern dick, schmierig und käsig.

Virchow sucht dann weiter die nahe Verwandtschaft der Cholesteatome mit den Cancroiden darzutun.<sup>4)</sup>

Die Cancroidalveolen sind nach Virchow in ihren Strukturverhältnissen nicht von den Cholesteatomen zu unterscheiden und wahrscheinlich ist dieses, nach Virchow, nur als eine besondere Form der Cancroidbildung zu betrachten.

Die jungen Cholesteatomperlen unterscheiden sich auf einer ge-

<sup>1)</sup> Med. Reform, 1849, Nr. 51, S. 279.

<sup>2)</sup> Cfr. auch die Definition von Rokitsansky, S. 201.

<sup>3)</sup> Verhandl. der phys. med. Gesellsch. in Würzburg, 1850, Bd. I, p. 107.

<sup>4)</sup> Cfr. auch: Ueber Perlgeschwülste. Virchow's Arch., Bd. 8, 1855, S. 371.

wissen Höhe der Ausbildung nicht von den Atherom- und Cancroidperlen, alle drei sind stülpige, lamellöse Gebilde aus platten Epidermiszellen bestehend (*Globes épidermiques* Lebert's).

Die geschichteten Epidermiskugeln können daher, nach Virchow, nicht länger als besondere Eigentümlichkeit des Cancroids betrachtet werden.

Nur die Vereinigung dieser beiden Vorgänge, nämlich der papillären Wucherung und der Alveolenbildung, ruft erst die Bösartigkeit hervor.

Virchow zählte das Cancroid zu den Carcinomen und nur aus klinischen Gründen sei das Cancroid vom Carcinom zu unterscheiden, weil das Cancroid sich seltener, wie wir nachher noch sehen werden, der Krebs aber gewöhnlich generalisire; außerdem würde nach Virchow das gefäßhaltige Bindegewebsgerüst beim Carcinom neu gebildet, während das Cancroid alte Gewebe infiltrierte.

Virchow machte bekanntlich keinen Unterschied zwischen Krebs- und anderen Zellen, und dadurch glaubte Hannover die von Virchow beobachteten Metastasen erklären zu können.

Zu den Cancroiden rechnete Virchow auch eine Reihe von Schleimhautschwämmen, namentlich die sog. Zottenkrebs der Harnblase, des Magens und der Luftröhre und den *Fungus durae matris*.

Nach Hannover beschreibt nun Virchow die Form des Epithelioms, welches Wurzeln in die unterliegenden Gewebe geschlagen hat. Die Alveolenbildung ist nach Hannover nur akzessorisch und nicht charakteristisch.

Virchow spricht von „epidermoidalen Zellen“, aber zwischen diesen und den wahren Epithelialzellen wäre doch, nach Hannover, ein großer Unterschied. Der Annahme Virchow's, daß das Cancroid ohne alle papilläre Hypertrophie entstehen könne, indem sich im Knochen Alveolen bilden, die sich mit „epidermoidalen Zellen“ anfüllen, widerspricht Hannover, da nach seiner Ansicht eine Neubildung von Epithelialzellen in einem geschlossenen Raume, wo solche Zellen normalerweise nicht vorkämen, unmöglich ist, und Hannover wundert sich über eine solche Hypothese eines mit der Zellentheorie so wohl vertrauten Beobachters.

Unter der Bezeichnung „flacher Krebs“ hatte Schuh<sup>1)</sup> das Virchow'sche Cancroid beschrieben (*Wattmann's moosartiger Parasit*). Er unterschied eine acinöse und papilläre Form, und zwar ist der warzenähnliche Krebs identisch mit dem Hannover'schen Epithelioma.

Dadurch wurde nun die Terminologie wieder kompliziert.

Die Cancroidfrage beschäftigte zu dieser Zeit die Krebsforscher aller Länder.

Unter den deutschen Autoren widmete dieser Frage seine Aufmerksamkeit besonders Förster,<sup>2)</sup> der die Selbständigkeit der primären Entwicklung der Epithelialkrebs, ihre Unabhängigkeit von den normalen Epithelialauskleidungen und die nahe Verwandtschaft mit den gewöhnlichen Carcinomen nachzuweisen suchte.

<sup>1)</sup> Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde. Prag 1851. p. 58.

<sup>2)</sup> Illustr. med. Ztg., 1853, III, p. 57. Handb. der allg. pathol. Anatomie, 1855, Bd. I, S. 289. Virchow's Archiv, 1858, Bd. 14, p. 91.

Förster definierte pathologisch-anatomisch das Cancroid als einen Tumor aus neugebildeten, plattenförmigen Zellen mit ursprünglich stets acinöser Anordnung und eingebettet in ein faseriges Stroma.

Der Unterschied zwischen Cancroid und Carcinom in histologischer Beziehung ist nach Förster folgender:

Das Cancroid ist eine Geschwulst aus typisch angeordneten Epithelialzellen, die erst in normalem Bindegewebe, später in die Alveolen eines neugebildeten Stromas eingebettet sind, während das Carcinom einen Tumor darstellt, in welchem die Alveolen des Stroma mit indifferenten und ungeordneten Zellmassen angefüllt sind.

E. Wagner<sup>1)</sup> bezeichnete deshalb auch das Cancroid als Krebs mit regelmäßiger Zellenlagerung.

Man hatte also bisher vor allem versucht, das Cancroid resp. das Epitheliom in seiner histologischen Struktur zu erkennen und vom Carcinom pathologisch-anatomisch zu trennen und hatte sich allgemein dahin geeinigt, als Epitheliom einen Tumor zu bezeichnen, bei dem eine Wucherung des Papillarkörpers stattfindet mit konzentrischer Ablagerung von Epithelialzellen, die man als Nester bezeichnet hat.

Viele deutsche Autoren bemühten sich nun, einzelne genauere histologische Einzelheiten bei der Entwicklung des Epithelialkrebses zu erforschen.

Julius Bessel<sup>2)</sup> z. B. suchte besonders den Unterschied zwischen der Entwicklung normaler Horngebilde und eines Epithelialkrebses festzustellen und kam durch vergleichende Studien, besonders am Hufe der Pferde, zu folgendem Resultate:

Normal gehen die Papillen nicht über das Rete Malpighi hinaus. Beim Krebs jedoch dringen sie bis zur Oberfläche vor und gehen in die Hornschicht. Die Hornmasse selbst ist in konzentrischen Schichten um die Papillen geordnet. Zwischen den Hornröhren finden sich Hornzellen locker aufgeschichtet (die sog. Nester der pathologischen Anatomen).

Bisher hatte man also besonders eine papilläre Form des Epithelioms beschrieben und als charakteristisch für diese Art die typisch angeordnete Epithelmasse (*Globes épidermiques* Lebert)<sup>3)</sup> angesehen. — nicht zu verwechseln mit seinen „*Globules épidermiques*“, — die identisch sind mit den Bruträumen mit konzentrischer Schichtung Virchow's<sup>4)</sup> — Alveolen Rokitanisky's — Faserkapseln Vogels: ferner werden als charakteristisch für das Epitheliom Säulen oder Keulen hingestellt, die man zuerst als hypertrophische Papillen ansah, die aber Frerichs<sup>5)</sup> als Epithelialzylinder erkannt hatte.

Führer<sup>6)</sup> war nun der erste Autor, der auch eine folliculäre Form des Epithelioms, die von den Haarpapillen ausgeht, beschrieben hat. Seine Beobachtungen machte er am Epithelialkrebs der Unter-

<sup>1)</sup> Archiv f. physiol. Heilkunde, N. F. 1889, p. 246.

<sup>2)</sup> Beitrag zur pathol. Anat. des Epithelialkrebses, mit besonderer Berücksichtigung seiner Bildung im Vergleich zur Bildung und zum Wachstum normaler Horngebilde. Studien des physiol. Instituts zu Berlin. Herausgegeben von K. B. Schmidt. Leipzig 1898.

<sup>3)</sup> S. 145.

<sup>4)</sup> Über die Entstehung des Epithelialgeschwulstes. Virchow's Annalen 1849, Bd. I.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv 1851, Nr. 3334.

lippe. Er konnte beobachten, daß zuerst eine Obliteration der Follikel mit Ausstoßung der alten Haare stattfindet. Der Haarkeim wächst in die Tiefe, durchbricht den Haarbalg, dringt in die Weichteile und verästelt sich dort.

### Der Zylinderepithelkrebs.

Bisher hatte man also das Cancroid und das Epitheliom mit seiner papillären und folliculären Form beobachtet, und man war sich darüber einig, daß diese Tumoren, welche epidermisähnliche (epidermoidale Virchow's) Zellen enthalten, ihren Sitz und Ursprung auf der Haut hätten.

Bald darauf beschrieb als erster Autor Bidder<sup>1)</sup> (in Dorpat) im Jahre 1852 einen glatten Tumor am Pylorus und Duodenum, der aus Zylinderepithelien, einigen Körnchen, Faserzellen und aus Gefäßen zusammengesetzt war. Zwischen den Zellen fand er neues Bindegewebe. Die Zylinderepithelien hielt er aber für die Träger der Neubildung; durch Zerfall und Fettmetamorphose der Zylinderepithelien bilden sich die Körnchenzellen. Bidder rechnete diesen Tumor zu den Epithelialkrebsen.

Nun hatte allerdings schon im Jahre 1851 Reinhardt<sup>2)</sup> eine ähnliche Geschwulst beobachtet und beschrieben, hatte aber ihre Zusammensetzung aus Zylinderepithelien nicht erkannt.

Die Beobachtungen Bidder's wurden bald von anderen Autoren bestätigt, z. B. von Robin<sup>3)</sup> und von Virchow.<sup>4)</sup> der diese Tumoren mit „Drüsenacinis“ vergleicht, nur daß das Ende nicht immer abgerundet, sondern zuweilen zugespitzt ist. Virchow rechnete diese Tumoren zu den Cancroiden.

Diese Tumoren wurden als Zylinderepithelkrebs oder als Zylinderepithelialcancroid in die Pathologie des Krebses eingeführt und erwarben sich hier ihr Bürgerrecht.

Auch Förster rechnete sie zu den Cancroiden, und er hat mehrere Präparate genauer untersucht und beschrieben.<sup>5)</sup>

Makroskopisch haben diese Tumoren nach Förster Aehnlichkeit mit dem Markschwamm, mikroskopisch bestehen sie aber wesentlich aus Zylinderepithelien mit acinöser Anordnung.

Das Cancroid bildet sich nach Förster aus einer Anzahl isolierter, acinöser Körper. — Die wichtigsten Formen sind diejenigen, die aus Plattenepithelien zusammengesetzt sind, eine Membrana propria aber nicht besitzen.

Der Zylinderepithelkrebs setzt sich ebenso zusammen, — nämlich aus einem Faserstroma, in dessen Räumen genau typisch geordnete, aus Epithelien gebildete, acinöse Körper sich befinden; nur sind an Stelle der Plattenepithelien hier Zylinderepithelien.

<sup>1)</sup> Müller's Archiv, 1852, H. 2, S. 178.

<sup>2)</sup> Charitéannalen, 1851, II. Ueber die Hypertrophie der Drüsenfollikel der Intestinalschleimhaut.

<sup>3)</sup> Gaz. des Hôp., 1857, Nr. 41.

<sup>4)</sup> Gaz. méd. de Paris, 1855 (7. April). Wir kommen noch auf diese Abhandlung Virchow's zurück.

<sup>5)</sup> Virchow's Arch., 1858, Bd. 14, S. 91. Das Zylinderepithelialcancroid und sein Verhältniß zum Plattenepithelialcancroid der Haut. (Hauser: Das Zylinderepithelialcarcinom etc., Jena 1890, S. 14 schreibt die Priorität mit Unrecht Förster zu.)

Auf Grund dieser histologischen Struktur zählte also auch F ö r s t e r den Zylinderepithelialkrebs zu den Cancroiden.

Die histologischen Untersuchungen des Cancroids, Epithelioms und Zylinderepithelkrebses waren nunmehr zu einem gewissen Abschluß gebracht, nicht aber die Frage, ob diese Tumoren echte Krebse wären oder nicht.

Um dieses Problem zu lösen, mußte man besonders charakteristische Eigenschaften des echten Krebses in Betracht ziehen, nämlich, ob das Cancroid Krebsstoff enthielte und ob es die Gewebe infiltriert und die Fähigkeit sich zu generalisieren besäße.

Krebsstoff hatte Hannover<sup>1)</sup> in seinem Epithelioma auch gefunden, und er hatte auch bereits als Unterscheidungsmerkmal vom Krebsstoff des echten Krebses große Epithelialzellen im Inhalt dieses Saftes beschrieben.

Auch andere Forscher fanden Krebsstoff im Cancroid, doch glaubten sie, daß derselbe anders beschaffen sei, wie beim echten Krebs. Während bei dem echten Krebs der Saft nicht durchsichtig ist, opalesziert und mit Wasser emulgierbar ist, wollen Virchow und Cruveilhier gefunden haben, daß der Cancroidsaft durchsichtig und hell ist.

Nach Cruveilhier findet man immer Krebsstoff im Cancroid, und die Quantität desselben ist für die Malignität maßgebend.

Während die deutschen Forscher allgemein das Cancroid zu den echten Krebsen rechneten, waren die englischen Autoren geteilter Meinung.

Page<sup>2)</sup> z. B. war der Ansicht Virchow's, daß das Cancroid mit dem Cancer identisch sei, während Laurence<sup>3)</sup> von dem Epithelioma sagt: „Epithelioma is a Local Disease (quite distinct from cancer), and if it is completely removed before any affection of the lymphatic glands, the Patient becomes permanently cured.“

Auch die französischen Autoren teilten sich in zwei Gruppen. Velpeau und Michou<sup>4)</sup> hielten das Cancroid für einen echten Krebs, während Lebert und seine Anhänger das Cancroid für einen gutartigen Tumor erklärt hatten.

Um diese Frage entscheiden zu können, bemühte man sich zunächst, die Ausbreitung und das Wachstum des Cancroids zu erforschen. Besonders studierten diesen Vorgang französische Forscher.

Man fand zwei Ausbreitungswege<sup>5)</sup> des Cancroids, nämlich:

1. Propagation en profondeur et aux organes voisins.

Die Struktur des Nachbargewebes wird verändert und die Epi-

<sup>1)</sup> Cfr. S. 138.

<sup>2)</sup> Lectures on Tumours, 1852.

<sup>3)</sup> l. c. S. 134, p. 124. Interessant in diesem Werke ist ein im Anhang mitgeteilter Brief von Hannover an Laurence. In diesem Briefe teilte Hannover mit, daß in England von zehn an Epitheliom erkrankten Menschen nur einer gerettet wird, während in Kopenhagen nur einer von zehn stirbt. In England wäre daher das Epithelioma immer bösartig. In Kopenhagen wäre auch das Epithelioma an den Extremitäten und am Penis sehr selten, niemals hatte es Hannover am Scrotum beobachtet.

<sup>4)</sup> Thèse de concours, 1848.

<sup>5)</sup> Cfr. Heurteaux: Du Cancroïde en général. Thèse Paris 1860. Dupuy: Cancroïde ou cancer épithéliale surtout au point de vue de la généralisation. Paris 1855.





1855. p. 208, wörtlich mitgeteilt, unter dem Titel: „Trois observations de Tumeurs épithéliales généralisées“.

Es verlohnt sich wohl. aus diesem interessanten Aktenstücke einige Einzelheiten hervorzuheben.

Bei der ersten Beobachtung Virchow's handelte es sich um ein Ulcère cancroide de la lèvre supérieure et gauche — Exstirpation. — Tumeurs cancroïdes des ganglions lymphatiques — Exstirpation. — Tumeur cancroide de la clavicule gauche, de cinquième et huitième côtes droites du poumon et des ganglions bronchiques gauches, du coeur du foie et des reins — bei einem 73jährigen Fischer.

Die mikroskopische Untersuchung des Tumors ergab folgenden Befund:

„L'infiltration toute entière s'annonce comme composée d'éléments épidermiques, dont la qualité varie cependant d'après l'âge de chaque place en particulier. On trouve au centre des tubérosités plus anciennes, des cellules épidermiques extraordinairement volumineuses et plates, disposées en couches en partie stratifiées, en concentriques, qui forment les 'globes épidermiques', déjà connus.“

„A ces places, les cellules ont une apparence grumeuse, jaune trouble, des noyaux très gros, avec des contours très nets, simples ou divisés et les nucléoles très gros, brillants un seul ou plusieurs à la fois. Plusieurs de ces cellules contiennent des vésicules sphériques, en partie steriles et en partie renfermant des éléments secondaires.

Aux places les plus jeunes et aux environs des tubérosités les plus grosses, les cellules prennent déjà une forme plus ronde et sont plus petites. . . .“

Bei der zweiten Beobachtung handelte es sich um „Tumeurs cancroïdes épithéliales de l'estomac, du rectum et du rein gauche“ bei einem 75jährigen Mann.

Mikroskopisch fand Virchow den Tumor aus „Zylinderepithelien“ zusammengesetzt.

Die dritte Beobachtung betraf:

„Tumeurs cancroïdes aréolaires pultacées de l'utérus, des ovaires, des trompes, de la vessie, des uretères et des reins; Infiltration cancroide vermiciforme des vaisseaux lymphatiques du péritoine, des poumons et des bronches, des ganglions inguinaux, lombaires médiastinaux, bronchiques et jugulaires; des vermicelles cancroïdes éclos, des vaisseaux lymphatiques du péritoine et des bronches“ — bei einer 48jährigen Wäscherin.

Mikroskopisch fand Virchow bei dieser Geschwulst:

„Cellules très développées, variant selon les diverses plaies par leur volume, leur forme et leur âge.“

In den Areolen fand er „des débris grumeleux et grasseux“, in den engen Maschen gut erhaltene Zellen:

„Elles portent un caractère mixte d'épiderme et d'épithélium particulier à l'épithélium de transition, qui se trouve au vagin.“

Diese drei ausführlich und gut beschriebenen Beobachtungen von allgemeiner Generalisation sämtlicher bisher bekannter Cancroïdformen waren unantastbare Beweise für die Malignität der Cancroïde und für ihre Identität mit dem echten Cancer.

Auch französische Forscher, wie z. B. Ollier,<sup>1)</sup> konnten Be-

<sup>1)</sup> Recherches sur la structure intime des tumeurs cancéreuses: Thèse de Montpellier, 1856, p. 79.



100 Proz. Rezidive). Wo von Heilungen berichtet wird, glaubt Robert dies einer falschen Diagnose zuschreiben zu müssen. Er war ein überzeugter Anhänger von der Spezifität der Krebszelle und glaubte, daß das Charakteristische an derselben wäre,

1. viel freie Kerne,
2. das große Volumen, die eigene Form mit großem Kern und 1—3 Kernkörperchen.

Großes Gewicht legte Robert besonders auf das große Volumen der Zellen.

Delafond behauptet gerade, auf Grund dieser Verschiedenheit des Volumens, die Nichtspezifität der Krebszelle, die er für ein mit dem spezifischen Krebsstoff gefülltes Bläschen hält.

Velpeau hingegen bestritt die Spezifität der Krebszelle und bekämpfte die Lehre von der Unheilbarkeit des Krebses. Zweihundert Patientinnen, die er wegen Mammacarcinom operierte, hatte Velpeau 5 Jahre lang rezidivfrei gesehen, und zwanzig Operierte hat er bis 25 Jahre lang beobachten können, ohne daß ein Rezidiv eingetreten wäre.

Robert hält Velpeau für einen glücklichen Operateur und zweifelt, ob derselbe auch immer die richtige Diagnose gestellt hätte.

Velpeau macht den Histologen den Vorwurf, daß sie sich ausschließlich auf das Mikroskop bei der Stellung der Diagnose „Krebs“ verlassen, während die Chirurgen auch die klinischen Erscheinungen zu Hilfe nahmen. Dann wendet er sich gegen die Lehre von der spezifischen Zelle und macht sich lustig über die „Micrographes purs“ und über die „Cliniciens purs“. Il y a aussi de Micrographes de la cellule et du noyau!

Man muß, nach Velpeau, bei der Diagnosenstellung das Gesamtbild in Betracht ziehen und nicht die einzelnen mikroskopischen Elemente.

Man kann eine Zelle, sagt Velpeau, die so verschiedene Formen vereint und auch bei nicht krebsigen Tumoren vorkommt, nicht als eine spezifische Zelle bezeichnen.

Als Beweis für seine Behauptung führt er ein Beispiel an, wo er bei einer 40jährigen Dame einen sog. Squirrhe lardacé, einen der bösartigsten Tumoren, operierte und Rezidiv voraussagte. Fünf Histologen untersuchten den Tumor und keiner fand Krebszellen; trotzdem ging die Frau bald an einem Rezidiv und Cachexie zugrunde.

Velpeau hält die Krebszelle für ein sekundäres Produkt; — er vermutet noch ein „spezifisches Element“, welches er aber nicht hat finden können.

Velpeau macht den Histologen den Vorwurf, daß sie unter homöomorphen Tumoren alle möglichen Geschwülste zusammenwerfen selbst solche, die nach Velpeau's klinischer Beobachtung höchst bösartig verlaufen, obwohl sie nur Epithelialzellen enthalten.

Klinisch ist, nach Velpeau, die Unterscheidung von homöomorphen und heteromorphen Tumoren nicht zu halten. Diese Einteilung hätte nur große Konfusion verursacht, und Velpeau nennt sie direkt ein „Unglück“ für die Krebspathologie.

Damit kommt nun Velpeau auf die Frage der Bösartigkeit der Pseudocancer. — d. h. der Epithelialtumoren (cancroide), — die die Histologen für gutartig hielten, die Velpeau aber für ebenso bösartig hält wie die echten Carcinome.

Unterstützt wurde diese Behauptung Velpeau's in der Akademie von Michou und Delafond, der Epitheltumoren von wahrhaft

bösartigem Charakter bei Esel und Maulesel beobachtet hatte. Besonders beweiskräftig hielt aber Velpeau für seine Behauptung die schon oben mitgeteilten Beobachtungen Virchow's von der Generalisation der Cancroide.

Durch diese Beweise und durch die Demonstration der anatomischen Präparate trugen bei dieser Diskussion Velpeau und seine Anhänger den Sieg davon.

Die deutschen Mikroskopiker hatten die Waffen geliefert, um die französische Mikrographie zu besiegen.

Die Lehre von der spezifischen Zelle hatte den Todesstoß erhalten, — das Cancroid wurde als ein bösartiger Tumor anerkannt, — die Heilbarkeit des Krebses wurde nicht mehr so pessimistisch angesehen.

Somit war die Cancroidfrage wieder zu einem gewissen Abschluß gebracht.

Trotzdem gab es noch eine Menge Probleme bei der Cancroidfrage zu lösen, und bis Thiersch seine epochemachenden Arbeiten veröffentlichte, waren die Ansichten über das Cancroid noch vielfachen Schwankungen unterworfen.

Besonders wurde immer wieder als das Charakteristische des echten Krebses die Generalisation in den Vordergrund gestellt, während dieser Vorgang beim Cancroid doch nur selten beobachtet wurde.

Konnte doch Heurtaux<sup>1)</sup> in der ganzen europäischen Literatur in dem Zeitraum von 15 Jahren kaum neun Fälle von Generalisation bei Cancroid auffinden, während Broca<sup>2)</sup> die Generalisation nicht für eine spezifische Charaktereigenschaft des echten Krebses hielt, da er diesen Vorgang auch bei Lipomen und Fibromen beobachtet haben wollte.

Alle diese Zweifel hatten zur Folge, daß man wieder auf den alten Le Dran'schen Standpunkt zurückkehrte, indem man annahm, daß das Cancroid lange lokal bleiben, aber auch nahe und entfernte Lymphdrüsen affizieren kann.

So beobachtete z. B. Velpeau<sup>3)</sup> ein Rezidiv in den Drüsen nach Exstirpation eines Cancroids, ebenso auch Houel<sup>4)</sup> und Paget.

Bis zu dem Erscheinen der Thiersch'schen Arbeiten hatte man das Cancroid pathologisch-anatomisch folgendermaßen eingeteilt: Bennett (1849) stellte bei den Cancroiden eine warzige, eine ulcerierende und eine follikuläre Form auf.

Hannover (1852) unterschied eine oberflächliche und eine tiefgreifende Form des Epithelioms, ebenso Paget (Lect. on surg. Pathol. 1853, Bd. II).

Rokitansky (Handbuch 1855, Bd. I, S. 275) teilte das Cancroid ein: 1. in eine höckerige Masse, 2. in Formen, die zylindrischen Säulen gleichen, 3. in eine alveoläre Form.

Förster 1855 (Handbuch S. 278) unterschied:

1. saftige, 2. feuchte, 3. trockene, 4. blumenkohlartige, 5. papilläre Epithelialkrebse.

Die französischen Forscher, z. B. Lebert, teilten das Cancroid ein, in eine papilläre, infiltrierte und follikuläre Form.

<sup>1)</sup> Du Cancroide en général. Thèse Paris 1860.

<sup>2)</sup> l. c. S. 118, p. 305.

<sup>3)</sup> Bullet. de l'Académie de Méd., T. XX, p. 170.

<sup>4)</sup> Der Bearbeiter des Artikels Krebs in dem Cruveilhier'schen Werke (l. c. S. 167).



Wir verlassen hiermit die Cancroidfrage und beschließen zugleich das Kapitel der Blastemtheorie. Was unter der Herrschaft dieser Theorie in bezug auf die Pathologie des Krebses und des Cancroids geleistet wurde, haben wir geschildert. Einen befriedigenden Abschluß hat man nicht erreicht, erst durch neue, wissenschaftliche Theorien, die uns bald beschäftigen sollen, wurden viele, bisher ungelöste Probleme der Krebspathologie von neuen Gesichtspunkten aus studiert.

Es bleibt uns nur noch übrig, hier eine Abart des Krebses kurz zu schildern, die gleichfalls zur Zeit der Blastemtheorie beschrieben wurde, aber zu größeren Erörterungen keine Veranlassung gab; ich meine die Form des Krebses, die unter der Bezeichnung

### Ulcus rodens

in die Pathologie des Krebses eingeführt wurde.

Was die Alten als „Noli me tangere“, Bayle und Cayol<sup>1)</sup> als „Ulcères cancéreux“, Lebert als „Ulcère cancroide“ und Wattmann als „moosartigen Parasit“ beschrieben haben (cfr. S. 111 und S. 205), wurde zuerst von einem englischen Autor, Jacob,<sup>2)</sup> als „Ulcus rodens“ bezeichnet und als ein Geschwür von eigentümlichem Charakter, das besonders die Augenlider und das Gesicht befällt, beschrieben.

Paget<sup>3)</sup> nannte es „rodent ulcer“, Förster „Ulcus exedens“.

Rokitansky<sup>4)</sup> hatte bereits im Jahre 1846 dieses „Ulcus“ beschrieben, als ein Geschwür aus einer warzenartigen, hellen, härtlichen Protuberanz sich entwickelnd und der Form nach mit ulcerierendem Krebs völlig identisch. Rokitansky hatte diese Ulcera als eine Abart seiner „Epithelialafterbildungen“ aufgefaßt und sie als embryonale Stadien des epithelialen Krebses bezeichnet.

Auch Lebert<sup>5)</sup> untersuchte diese Ulcera mikroskopisch genauer und fand im Geschwürsgrund zahlreiche Epidermisblätter, und Broca<sup>6)</sup> glaubte nachweisen zu können, daß die epithelialen Zellen von der Malpighischen Schicht oder von den Haarbälgen herkommen. Derselben Ansicht waren auch Pohl,<sup>7)</sup> Kirsch<sup>8)</sup> u. a.

Allgemein neigte man dann später zu der Rokitansky'schen Ansicht, daß das „Ulcus rodens“ eine Abart des Epithelialkrebses wäre; diesen Standpunkt vertrat besonders Thiersch<sup>9)</sup>, der behauptete, daß die flache Form des Epithelialkrebses mit dem „Ulcus rodens“ identisch wäre, und die Thiersch'schen Ansichten wurden in diesem Punkt von den Autoren fast allgemein geteilt.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 94.

<sup>2)</sup> Dublin. Hosp. Rep., 1827, IV.

<sup>3)</sup> l. c. S. 213.

<sup>4)</sup> Handbuch I. S. 389.

<sup>5)</sup> Physiol. pathol., T. II, p. 405.

<sup>6)</sup> Bullet. de l'Acad. de Méd., Nov. 1855.

<sup>7)</sup> Cannst. Jahrb., 1856, p. 389.

<sup>8)</sup> ibidem. 1860, p. 298.

<sup>9)</sup> Cfr. 36. Verhandl. der deutschen Naturforscher und Aerzte zu Speyer. 17.–24. Sept. 1861.





IV.

## Die Cellularpathologie und ihre Bedeutung für die Krebslehre.

---



## Histogenetische Periode.

### Virchow's Keimstock-(Bindegewebs-)theorie 1853.

Bisher hatte man der Struktur des Krebses und dessen einzelnen Bestandteilen, dem Stroma und den Zellen, seine ganze Aufmerksamkeit gewidmet. Allein über die biologischen Eigenschaften der Zelle selbst wußte man nichts Näheres. Man nahm eben ihre Entstehung aus dem Blastem als etwas Gegebenes an, ohne sich von der Herkunft der Zelle genauere Rechenschaft abzulegen. Die „freie Zellbildung“, die seit Schwann's Zeiten allgemein anerkannt wurde, galt als ein Prinzip, an dem man nicht zu rütteln wagte, weil man nichts Besseres an seine Stelle zu setzen wußte.

Erst durch Virchow's Arbeiten wurde die ganze Theorie von der freien Zellbildung umgestoßen.

Die erste schüchterne Ausführung seines Gedankens über die Entstehung der Zelle, wie sich Virchow selber ausdrückt,<sup>1)</sup> hatte er bereits im Jahre 1852<sup>2)</sup> in einer Arbeit „Ueber Ernährungseinheiten und Krankheitsherde“ niedergelegt. Im Verlauf seiner weiteren Untersuchungen nahm das Prinzip immer mehr und festere Gestalt an, so daß er späterhin sagen konnte: „Das Prinzip der Anschauung, welches ich für das gesamte Gebiet der Physiologie und Pathologie zu benutzen gelehrt habe, darf als gesichert angesehen werden.“

Alle Versuche der früheren Zeit, ein solches einheitliches Prinzip zu finden, sind daran gescheitert, daß man zu keiner Klarheit darüber gelangen konnte, von welchen Teilen des lebenden Körpers eigentlich die Aktion ausgehe, und was das Tätige sei. Dieses ist nach Virchow die Kardinalfrage aller Physiologie und Pathologie gewesen. Virchow hat nun diese Frage beantwortet durch den Hinweis auf die Zelle, als auf die wahrhaft organische Einheit.

„Die Zelle ist“, nach Virchow, „das letzte Formelement aller lebendigen Erscheinung, sowohl im Gesunden, als im Kranken, von welcher alle Tätigkeit des Lebens ausgeht.“

<sup>1)</sup> Cfr. Cellularpathologie, 4. Aufl., 1871, S. 3.

<sup>2)</sup> Virchow's Arch., Bd. IV, p. 375.



im Jahre 1853 <sup>1)</sup> die zelligen Bestandteile aus einer endogenen Wucherung präexistierender Zellen ableiten.

Indes hatte schon im Jahre 1852 Remak <sup>2)</sup> das Wachstum eines Tumors durch endogene Zellvermehrung vom Kern aus beschrieben. „Die Zellen,“ sagt Remak, <sup>3)</sup> „aus denen der thierische Keim besteht, vermehren sich durch fortschreitende, vom Kern ausgehende Theilung und niemals läßt sich die Bildung von Zellen in einem freien Cytoblastem wahrnehmen.“ Nirgends hat Remak freie Kerne in Tumoren gefunden, sondern stets waren sie eingeschlossen in Zellen.

Es handelt sich also, nach Remak, nicht um eine „Neubildung“ von Geweben, sondern um eine „Umbildung“ normaler Gewebe, welche den normalen in Form und Mischung entweder ähnlich — homolog — bleiben, oder durch fortschreitende Entartung sich in Form und Mischung von den erzeugenden Geweben entfernen, — heterologe Gewebe.

Remak gebrauchte wieder die alte Laënnec'sche Einteilung der Tumoren, <sup>4)</sup> allerdings in einem anderen Sinn.

Uebrigens bestritt Virchow <sup>5)</sup> die Priorität Remak's in bezug auf die Beobachtung der endogenen Zellvermehrung durch Teilung der Kerne bei einem Tumor und spricht die Priorität einer solchen Beobachtung Günsburg und Breuer zu. Günsburg <sup>6)</sup> beschreibt diesen Vorgang bei einem Cancroid folgendermaßen:

„*Adaucta copia cellularum eo efficitur quod cellulae novae generatione endogena cellularum primitivarum producuntur. Generatio verum endogena fit divisione aut rarius sejunctione nucleorum.*“

Wir haben schon oben <sup>7)</sup> gesehen, daß Virchow das Cancroid beschreibt „als ein Gebilde aus Alveolen bestehend, die mit Zellen von epidermoidalem Charakter angefüllt sind“. Eine wichtige Frage war nun vom cellular-pathologischen Standpunkt: Woher stammen die epidermoidalen Gebilde?

In seiner Abhandlung über Perlgeschwülste <sup>8)</sup> gibt Virchow darüber nun folgenden Aufschluß:

Die epidermoidalen Gebilde entstehen:

1. aus der gewöhnlichen Epidermis,
2. durch Umbildung aus Drüsenzellen (Thymus, Milchdrüsen, Hoden etc.),
3. aus dem Bindegewebe beim Cancroid und Cholesteatom.

Im letzteren Falle sind die epidermoidalen Zellen heterologe Gebilde, weil sie an Orten entstehen, die normal weder Epidermis noch epidermisähnliche Elemente führen. Dadurch erst werden die Cancroide zu bösartigen Neubildungen.

Das Cancroid stammt also nach Virchow in seinen wesentlichen Theilen, wie die meisten Geschwülste, von einer heteroplastischen Wucherung der Bindegewebelemente her, deren zellige Natur Virchow zuerst nachgewiesen hatte.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, 1853, p. 217. Cfr. auch S. 174.

<sup>2)</sup> Müller's Archiv, 1852, S. 57 und Deutsche Klinik, 1854, Bd. VI, S. 170 ff.

<sup>3)</sup> Müller's Archiv, 1852, S. 173.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 91.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, 1857, Bd. 11, S. 9.

<sup>6)</sup> Pathol. Gewebelehre, Leipzig 1848, II, p. 361.

<sup>7)</sup> S. 204.

<sup>8)</sup> Virchow's Archiv, 1855, Bd. VIII.

Schon im Jahre 1853 hatte, wie wir gesehen haben, Virchow die Behauptung aufgestellt, daß die Cancroidzellen sich aus den Bindegewebskörperchen entwickeln, und späterhin hatte er diese Ansicht auch auf die Zellen des eigentlichen Carcinoms ausgedehnt.

Als Ursache einer solchen Zellwucherung stellte Virchow die „Irritation“ hin. Durch einen Reiz wuchern die fixen Bindegewebszellen, erzeugen viele runde Elemente, sog. „Formationszellen“, und ein Granulationsgewebe. Diese Zellen haben die Eigenschaft von „embryonalen Elementen“, sind indifferent und bedürfen eines Reizes, um sich zu differenzieren, und zwar geht dieser Reiz von den bereits differenzierten Zellen aus.

Das Bindegewebe, das im ganzen Organismus ausgebreitet ist, ist, nach Virchow, die wesentlichste Keimstätte der heteroplastischen Neubildungen. Die einzelne Form der Neubildung wird bedingt durch eine verhältnismäßig frühzeitige Differenzierung der ursprünglich gleichartigen Gewebskeime.

An Stelle der Blasteme und Exsudate setzte Virchow also das Bindegewebe als die Keimstätte der Krebstumoren, und die „Uebergangsbilder von Bindegewebskörperchen zu Epidermiskugeln“ schienen allen Anhängern dieser Theorie sehr beweisend zu sein.

So lange nun der Epithelialkrebs bekannt war, hatte man immer angenommen, daß die epithelialen Bildungen bei demselben nur vom Epithel selbst und seinen Derivaten, den Hautdrüsen, Haarbälgen, Schweißdrüsen etc. abstammen, bis Virchow Epidermiszellen auch aus Bindegewebskörperchen hervorgehen ließ, besonders in den tieferen Lagen des Cancroids, die gerade durch die Entwicklung von Epidermis aus Bindegewebe erst zu echten Cancroiden würden.

Diese Virchow'sche Ansicht fand viele Anhänger, und es fehlte nicht an Autoren, die Beweise für die Richtigkeit der Virchow'schen Lehre zu erbringen in der Lage waren.

So wollte z. B. O. Pohl<sup>1)</sup> bei einem Epithelialcarcinom der Unterlippe die ersten wahrnehmbaren pathologischen Veränderungen innerhalb der Bindegewebszellen, sowohl in den sternförmig verteilten anastomosierenden Zellen, als auch in den spindelförmigen Faserzellen gesehen haben.

Hugo Senftleben<sup>2)</sup> glaubte den Beginn eines Hodencancroids in der Entstehung von indifferenten Zellen innerhalb des Bindegewebes zu finden.

O. Weber<sup>3)</sup> und viele andere deutsche Autoren waren Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie, sowohl für die Entstehung des Krebses, als auch für die des Cancroids.

Auch französische Autoren zeigten sich zu dieser Zeit als Anhänger der Virchow'schen Theorie, wie z. B. Lortet<sup>4)</sup> u. a.

Einer der eifrigsten Verfechter dieser Theorie war aber E. Neumann, der in seiner Arbeit: Beiträge zur Kenntnis der Neoplasmen,<sup>5)</sup> mehrere krebsige Tumoren histogenetisch daraufhin genauer untersuchte.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 8, S. 348.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, 1858, Bd. 15, S. 336.

<sup>3)</sup> Chir. Erfahr. Berlin 1859, p. 343.

<sup>4)</sup> Essai monographie sur le prétendu Cancroïde labiale. Thèse 1861.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, 1861, Bd. 20, S. 152 ff.



Epidermisdecke durch die noch erhaltenen Teile des Bindegewebes, das sich nun als Stroma der Neubildung darstellt, geschieden werden. Diese Bindegewebszüge können allmählich in der Zellenwucherung ganz aufgehen, und dann konfluieren die Zellengruppen untereinander und mit der Decke zu größeren, zusammenhängenden Epithelialmassen.

Die acinösen Körper grenzen mit ihren konvexen Konturen an die Epidermis heran, daher würde nach Neumann der Anschein erweckt, als ob die Wucherung von der Epidermis ausginge.

Auch in einer anderen Arbeit<sup>1)</sup> wollte E. Neumann die Entstehung von epidermoidalen Zellnestern aus den Bindegewebskörperchen des Perineuriums und Neurilemm beobachtet haben.

Virchow hatte, indem er auf die Beziehungen der pathologischen Neubildungen zum Mutterboden hinwies, eine spezielle „topographische Geschwulstlehre“ geschaffen.

Seine Arbeiten auf dem Gebiete der Geschwulstlehre sind von der weittragendsten Bedeutung gewesen.

Wenn er auch in seinem unvollendet gebliebenen berühmten Werk „Die krankhaften Geschwülste“<sup>2)</sup> den Krebs selbst nicht mehr bearbeitet hat, so finden wir in diesem Werke doch seine allgemeinen Ansichten über die Tumoren festgelegt.

So hatte er, wie wir gesehen haben, als homologe Tumoren<sup>3)</sup> solche Geschwülste bezeichnet, deren Gewebelemente an Stellen entstehen, welche dieselbe Gewebsart normalerweise enthalten, als heterologe aber solche, die an einer Stelle entstehen, wo die typischen Gewebsbestandteile der Geschwülste normalerweise nicht vorkommen.

„Die Abweichung vom Typus des Muttergewebes“ war also nach Virchow das Charakteristische der malignen Neubildung.

Dieser anatomisch-histologische Charakter wurde von Virchow als Hauptkriterium der Geschwulsteinteilung hingestellt und dadurch den klinischen Erscheinungen die maßgebende Bedeutung entzogen.

Auf Grund dieser Anschauungen wurden auch von Virchow zum erstenmal die sarkomatösen Geschwülste in systematischer Weise von den Carcinomen getrennt (cfr. S. 199); die Sarkome weichen in ihrem Bau von der typischen Struktur der einzelnen Arten des Bindegewebes nur wenig ab, sie unterscheiden sich nur durch ihre größere „Anzahl der Zellen“, aber nicht durch die „Form“.

Durch diese Lehre wollte Virchow die bisher bei den Praktikern allgemein übliche, aber wenig wissenschaftliche Einteilung in gutartige und bösartige Geschwülste beseitigen.

In einer späteren Arbeit<sup>4)</sup> faßt Virchow seine Verdienste um die Geschwulstlehre noch einmal zusammen: Er hat zuerst nachgewiesen, daß der alveoläre Bau Eigenschaft aller Carcinome sei und nicht bloß der gewöhnlichen und der gallertigen, welche Otto zuerst allein alveoläre genannt hatte; ferner hat Virchow die „Uebereinstimmung des Baues der Krebszellen mit dem der Epithelial- und Epidermoidalzellen, insbesondere der Zellen des sog. Uebergangsepithels“ betont.

<sup>1)</sup> Sekundäre Cancroidinfiltration des N. Mentalis beim Lippencaucroid. Virchow's Archiv, Bd. 24, S. 201.

<sup>2)</sup> 30 Vorlesungen, gehalten im Winter 1862/63. Berlin 1863. Bd. I 543 S., Bd. II (1864/65) 756 S., Bd. III (1. Hälfte) 496 S.

<sup>3)</sup> Bd. I, p. 60.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888, p. 1.



Wir haben im Verlauf dieser Abhandlung wiederholt Gelegenheit gehabt, Virchow's Verdienste um die Erforschung der Krebspathologie zu würdigen und verweisen in dieser Beziehung auf die einzelnen Abschnitte, besonders in der Cancroidfrage.<sup>1)</sup>

## Die Bekämpfung der Virchow'schen Bindegewebstheorie.

### (Remak's Keimblättertheorie.)

Virchow's Ansicht über die Entstehung der Cancroidzellen aus Bindegewebskörperchen wurde lebhaft bekämpft von Robert Remak,<sup>2)</sup> der die Entwicklungsgeschichte durch die Aufstellung seiner Lehre von den drei Keimblättern<sup>3)</sup> in ganz hervorragendem Maße gefördert hat.

Nach Remak's Lehre entwickelt sich der Organismus der Wirbeltiere aus drei Hauptkeimblättern:

1. dem oberen (aus Horn- und Medullarblatt zusammengesetzt),
2. dem mittleren Keimblatt,
3. dem unteren oder Darmdrüsenblatt.

Aus dem Darmdrüsenblatt entwickeln sich das Darmepithel, die Darmdrüsen und die großen Unterleibsdrüsen.

Aus dem mittleren Keimblatt entstehen alle Bindegewebssteile. Knochen, Knorpel, Muskel, Herz, Gefäße, Lymphdrüsen und Milz.

Aus dem Medullar- und Hornblatt zusammen geht das Hirn und Rückenmark hervor und aus dem Hornblatt allein die Epidermis, alle Hautdrüsen, Haare, Epithelien, Drüsen des Mundes, der Nase, die Linse und das Labyrinth.

„Mit der Trennung der Keimblätter können die dasselbe konstituierenden Zellen nur eine durch Prädestination bestimmte Entwicklungsrichtung einschlagen.“

Die embryonalen Keimblätter mischen sich weder formativ, noch funktionell. Aus dem mittleren Keimblatt kann also nach Remak niemals Epithel werden.

Nur eine Lücke besaß die Remak'sche Keimblätterlehre. Man hatte den „Urnierengang“ aus dem mittleren Keimblatt hervorgehen lassen, dadurch erhielt die Remak'sche Lehre ein Loch. Erst durch die Untersuchungen von W. His,<sup>4)</sup> der ein eifriger Anhänger der Remak'schen Lehre war, wurde festgestellt, daß auch der Urnierengang aus dem Hornblatt entstehe, und so wurde die Remak'sche Lehre wieder gestützt. His zeigte auch den Unterschied zwischen dem Epithel der serösen Häute, der Blut- und Lymphgefäße und des Endocardiums und dem der äußeren Haut, der Schleimhaut und der Drüsen.

Im Gegensatz zu den echten Epithelien der Haut und ihrer Anhänge bezeichnete His die sog. unechten Epithelien der Bindegewebshäute und der Gefäße als Endothelien.<sup>5)</sup> Die Endothelien stellen

<sup>1)</sup> Cfr. S. 204.

<sup>2)</sup> 1815–1865, Anatom und Neurolog in Berlin, Begründer der Cellularphysiologie.

<sup>3)</sup> Entwicklung des Hühnchens im Ei (1843). Ein selbständiges Darmnervensystem (1847). Ueber extracelluläre Entstehung tierischer Zellen und über die Vermehrung derselben durch Teilung (1852).

<sup>4)</sup> Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. I.

<sup>5)</sup> Häute und Höhlen des Körpers. Programm 1865. Basel.

nach His nichts anderes vor, als eine „kontinuierliche Lage abgeplatteter Bindegewebszellen“. Erst durch diese His'sche Untersuchung wurde die letzte Grundlage für die Unterscheidung bindegewebiger und epithelialer Gebilde geschaffen.

Auf Grund dieser Untersuchungen mußte Remak die Virchow'sche Theorie bekämpfen, und speziell für die Entwicklung des Epithelkrebses hat er in seiner Arbeit:<sup>1)</sup> „Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der krebshaften Geschwülste“, die Behauptung aufgestellt, wie schon mehrere Autoren vor ihm,<sup>2)</sup> daß das Cancroid sich nur aus den Zellen der Epidermis und ihrer Anhänge entwickle.

Remak beschreibt die Entwicklung eines Tumors aus entarteten Talgdrüsen mit grauen Einlagerungen, die von der Wucherung der Haarwurzelscheiden herrührten. „Epitheliale Zellen können sich nach Remak nur aus Epithelialzellen entwickeln.“

Das Auftreten von Epithelialzellen an Stellen, wo sie sonst nicht vorkommen, auch nicht durch Abschnürung gelangten, erklärt Remak durch das Liegenbleiben verirrter, embryonaler Keime, die dann weiter wuchern, eine Hypothese, die, wie wir sehen werden, späterhin noch von großer Bedeutung für die Krebspathologie wurde.

Auch gegen die extracelluläre Entstehung von Geschwulstzellen hat sich Remak, wie wir schon oben (S. 221) hervorgehoben haben, ausgesprochen.

Hannover hatte, wie wir gesehen haben,<sup>3)</sup> die Alveolen auf das Zusammenfließen der in der grauen Substanz des Epithelioma sichtbaren weißen Körner und Zylinder zurückgeführt.

Remak erbrachte aber den Beweis, daß diese Bestandteile zum Teil abgeschnürte Talgdrüsen sind. Ecker<sup>4)</sup> und Führer behaupteten zwar, daß die von Remak beschriebenen cancroiden Geschwülste einfache hypertrophische Oberhautbildungen gewesen wären, allein Virchow<sup>5)</sup> selbst trat für die cancroide Natur der Remak'schen Tumoren ein.

## Die Epithelialtheorie.

### Nachweis der Entstehung der Epithelialkrebse der Haut aus dem Ektoderm durch Carl Thiersch.

Obwohl wir im Laufe dieser Abhandlung wiederholt darauf hingewiesen haben, daß man früher, solange der Epithelialkrebs bekannt war, seine Entstehung aus den Epidermiszellen nie bezweifelte, obwohl Bruch,<sup>6)</sup> Ecker,<sup>7)</sup> Mayor, Lebert, Rokitansky u. a. die Uebereinstimmung der Zellen des Hautkrebses mit denen der Epidermis betonten, obwohl Remak, wie wir eben gesehen haben, auf Grund seiner Keimblättertheorie die Entstehung des Epithelial-

<sup>1)</sup> Deutsche Klinik, 1854. Bd. VI, S. 170.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 202.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 139.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 202.

<sup>5)</sup> Würzb. Verh., 1850, Bd. I, S. 107 und Virchow's Archiv, Bd. 8, S. 394.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 144.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 202.

krebses aus Epithelialzellen verteidigte, — so war Virchow's Autorität dennoch so groß, daß durch seine Lehren die Ansichten aller anderen Autoren verdrängt wurden.

Erst durch die epochalen Arbeiten von Carl Thiersch<sup>1)</sup> erlitt die Virchow'sche Theorie eine starke Erschütterung.

Schon im Jahre 1861 hatte Thiersch in der zu Speyer, vom 17.—24. September, tagenden Naturforscherversammlung diesbezügliche Mitteilungen gemacht und im Jahre 1865 in einer umfangreichen und sorgfältig ausgearbeiteten Monographie genauer begründet.

Alle Autoren, die bisher den Epithelialkrebs beschrieben hatten, standen noch auf dem Boden der Blastemtheorie. Ecker<sup>2)</sup> hatte den mikroskopischen Bau von drei Lippenkrebsen gut beschrieben.

Damals, im Jahre 1844, wurden nur „heterologe“ Geschwülste für bösartig erklärt. Man hielt nur eine eigentümliche Anordnung der Gewebelemente, oder spezifische Zellen für charakteristisch, die sich aus dem formlosen Cytoblastem auf dem Wege der freien Zellbildung entwickeln.

Da Ecker aber in den von ihm beschriebenen Geschwülsten nur eine Hypertrophie der Hautpapillen fand, so erklärte er die Tumoren für nicht krebsiger Natur, weil keine heterologen Elemente gefunden wurden, obwohl es sich um echte Krebse handelte. „Homologie und Krebs“ waren damals unvereinbare Begriffe.

Ecker hatte die papilläre Krebsform vor sich, während Mayor<sup>3)</sup> eine infiltrierte Form des Epithelialkrebses beschrieb; obwohl die charakteristischen Zellen fehlten, rechnete er doch die beschriebenen Epidermisgeschwülste zu den Krebsen.

Rokitansky<sup>4)</sup> hatte im Jahre 1842 den Epithelialkrebs als „Epithelialafterbildung“ und als eine Varietät des Markschwamms, Lebert<sup>5)</sup> zuerst als Pseudocancer der Haut, späterhin als Cancroid beschrieben.

Von französischen Autoren hatte den epithelialen Ursprung vieler Tumoren besonders Robin<sup>6)</sup> betont, der schon die hypertrophischen Drüsen von einer epithelialen Wucherung, welche die Drüsen zum Platzen bringt, unterschied.

Der Frage von der Herkunft der epithelialen Zellen wurde vor Virchow's Cellulartheorie keine große Bedeutung beigelegt. Ecker, Mayor und Lebert glaubten, daß die Epithelien im unmittelbaren Bereich der präexistierenden Epithelien entstehen; Rokitansky verlegte den Sitz der Entstehung der Epithelien entfernt von den normalen Epithelien, inmitten des gefäßhaltigen Stromas.

Frerichs<sup>7)</sup> nahm an, daß die Epithelmassen teils von der Epidermis aus in die Tiefe wachsen, teils als kleine Herde sich selbstständig im Bindegewebe entwickeln.

<sup>1)</sup> Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865, nebst Atlas mit 11 Tafeln, 310 S. Damals Professor der Chirurgie in Erlangen (geboren 1822, gestorben 1895).

<sup>2)</sup> Cfr. S. 202.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 202.

<sup>4)</sup> Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 273.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 201.

<sup>6)</sup> Notes sur quelques hypertrophies glandulaires. Gaz. des Hôp. 1852. ibidem 1854 und 1855. Comptes rend. de la Soc. biol., 1853. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1856.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 201.

Auch über das Verhältniß der Drüsen zu dem Epithelialkrebs war man sich nicht klar. Von alters her hatte man den Sitz des echten Krebses in die Drüsen verlegt. Beim Hautkrebs aber war dies zweifelhaft. Nur Scarpa<sup>1)</sup> hatte, wie wir gesehen haben, auf die Vergrößerung der Talgdrüsen bei Hautkrebsen hingewiesen, und späterhin beschrieb E. H. Weber<sup>2)</sup> eine Varietät des Hautkrebses und machte besonders auf die Drüsen aufmerksam; seine Angaben wurden jedoch nicht weiter beachtet, da er keine genauere mikroskopische Beschreibung gab.

Erst als Virchow's Lehre „Omnis cellula e cellula“ immer weitere Anerkennung fand, gewann die Frage, woher stammen die Zellen des Krebses und Epithelialkrebses, immer mehr an Bedeutung.

Virchow's Bindegewebstheorie wurde, wie wir gesehen haben, zuerst von Remak bekämpft; einige Zeit später auch von einem französischen Autor, Michel<sup>3)</sup> in Straßburg, der nicht nur die zu seiner Zeit in Frankreich noch herrschende Lehre von der „spezifischen Zelle“ bekämpfte, sondern sich auch gegen die Virchow'sche Lehre aussprach, indem er dafür eintrat, daß das Carcinom aus dem Epithel entstehe, da er ein Carcinom direkt aus den Epithelzellen der Mundschleimhaut hat hervorgehen sehen.

Aber erst Carl Thiersch hat in dem oben genannten Werk durch systematische, genaue mikroskopische Untersuchungen für die Epitheltheorie die nötige Grundlage geschaffen.

Wir müssen auf diese bedeutende Arbeit, die eine neue Epoche in der Krebsforschung bedeutet, näher eingehen.

Das Werk zerfällt in vier Abschnitte:

1. in einen historisch-kritischen Abriß;
2. im zweiten Teil wird die Remak'sche Kleimblätterlehre, auf deren Basis Thiersch seine Theorie aufbaute, genauer erörtert und der Nachweis geführt, daß Haut und Schleimhaut einerseits und das gefäßhaltige Bindegewebe andererseits von der frühesten embryonalen Entwicklung her getrennte Faktoren seien.

Der dritte Abschnitt behandelt mikroskopische Details und der vierte Teil enthält eine klinische, statistische Würdigung der bis zum Jahre 1860 von Thiersch beobachteten Epithelialkrebse (102 Fälle).

Der zweite Abschnitt, in welchem Thiersch den Ursprung und die Entwicklung des Epithelialkrebses behandelt, und in welchem er den Nachweis führte, daß, im Gegensatz zu Virchow, die epithelialen Massen nicht vom Bindegewebe herrühren, ist wohl der wichtigste.

Man findet nach Thiersch beim Epithelialkrebs drei Arten von Zellen:

1. Kerne und embryonale Zellen, die durch Proliferation aus Bindegewebskörperchen entstanden sind,
2. Epithelialzellen mit polygonalen Begrenzungslinien, ausgezeichnet durch Größe und Form der Kerne und
3. Zwischenformen, welche als Uebergangsformen betrachtet werden und das Hervorgehen aus Bindegewebskörperchen beweisen sollten.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 109.

<sup>2)</sup> Meckel's Archiv. 1827. p. 10.

<sup>3)</sup> Mém. de l'Acad. impér. de Méd., 1857. XXI. p. 241.

Eine Proliferation der Bindegewebskerne kommt nach Thiersch auch beim Epithelialkrebs vor, bildet aber nicht das Wesentliche des Epithelialkrebses.

Die bisherigen Einwände gegen die Epithelialtheorie beruhten hauptsächlich darauf, daß man keine Verbindung der isolierten Epithelialmassen mit dem stationären Epithel fand.

Durch Serienschnitte (20—30) glaubte jedoch Thiersch diesen Nachweis bringen zu können. Zu diesem Zweck griff er auf die Remak'sche Embryonaltheorie zurück.

Nach dieser Lehre haben Haut- und Schleimhautepithelien ihre eigene, mit dem Bindegewebe nirgends zusammenhängende Entwicklungsgeschichte.

Das Stroma dient nur zur Ernährung der Epithelien. Jede Veränderung der Epithelien wirkt auf das Stroma ein.

Das Keimblatt des Hautepithels ist schon sehr frühzeitig unter der Form des Horn- und Darmdrüsenblatts vorhanden, wo im mittleren Keimblatt das bindegewebige Stroma noch ungesondert liegt.

Die Epithelien haben nun verschiedene biologische Eigenschaften: Sie beteiligen sich z. B. aktiv bei der Bildung von Organen, z. B. von Haar-, Haut- und Schleimhautfollikeln, Zähnen etc., indem sie in das Stroma eindringen.<sup>1)</sup>

„Epithelkeime können lange Zeit liegen bleiben und sich dann erst später entwickeln, wie es z. B. bei den Zahnkeimen der Fall ist, aus denen oft erst nach 10 Jahren die bleibenden Zähne hervorgehen.“<sup>2)</sup>

„Epithelkeime können sich auch verirren und an solchen Orten zu Epithelbildung Veranlassung geben, die sonst kein Epithel führen.“ — eine Theorie, die besonders von Remak ausgesprochen, von den meisten Autoren aber, mit Ausnahme von Thiersch, als eine abenteuerliche angesehen wurde.

Das Epithel bildet also einen überaus aktiven Faktor in der Entwicklungsgeschichte.

Das Stroma jedoch bildet keine Epithelien, und das Bindegewebe produziert weder unter normalen, noch pathologischen Verhältnissen Epithelien.

Dies beweist Thiersch besonders an dem „Ueberhäutungsprozeß“, den man bisher als eine Fähigkeit des Stromas angesehen hatte, von dem aber Thiersch den Nachweis führte, daß er vom Rande her von präexistierenden Epithelien seinen Ausgang nimmt.

Um nun den mikroskopischen Nachweis seiner Theorie zu erbringen, daß die Zellen des Epitheliarkrebses nur von den Epithelzellen abstammen, stellte sich Thiersch folgende Aufgaben:

1. Wo liegen die epithelialen Massen, hängen sie mit dem Epithelialüberzug, den Drüsen, den Haaren zusammen, sind diese normalen Epithelialgebilde vorhanden oder fehlen sie, sind sie verdrängt oder im Zustand der Atrophie?
2. Wie weit erstrecken sich die epithelialen Krebsmassen, wo liegen ihre jüngsten, wo ihre ältesten Formationen?

<sup>1)</sup> (Cfr. Kölliker: Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie, 1862, Bd. 16, Heft 3.

<sup>2)</sup> Ich selbst habe die Entwicklung eines oberen Schneidezahnes bei einem Herrn von 54 Jahren und die eines unteren Schneidezahns bei einer Dame von 65 Jahren beobachtet. In beiden Fällen haben die Zahnkeime also über 50 Jahre geruht, ehe sie zur Entwicklung gelangten.

3. Auf welche Weise breitet sich der Krebs aus?

4. Wie verhält sich das Stroma, treibt es Papillen, oder liefert es nur das Fachwerk für die Aufnahme der epithelialen Massen?

Zur Lösung dieser Aufgaben bediente sich Thiersch folgender Technik:

Die gröbere Untersuchung nahm er an senkrechten Durchschnitten der entarteten Hautteile, bei denen aber gesundes Gewebe mitgetroffen werden mußte, vor, färbte mit Karmin und hellte mit Kanadabalsam auf.

Die feinere, mikroskopische Untersuchung stellte er an Präparaten an, die zuerst in 85proz. Alkohol 24 Stunden lang gehärtet und dann mit absolutem Alkohol oder Chromsäure behandelt wurden.

Die Serienschritte an dem gehärteten Präparat machte Thiersch, da das Mikrotom zu dieser Zeit noch nicht bekannt war, mit einem sehr feinen, nicht keilförmigen, in eine Uhrmachersäge gespannten Messer.

Die Präparate wurden dann gefärbt nach einer von Thiersch selbst erfundenen Methode, zuerst mit einer ammoniakalischen Karminlösung (Karmin und Liquor Ammonii caust. je 1 Teil in 3 Teilen Wasser; 1 Volumen davon mit 8 Volumen Oxalsäurelösung [1,0:22,0] dazu 12 Volumen absol. Alkohol).

Die Lösung wurde filtriert. (Durch den Zusatz von Ammoniak erhielt das Präparat eine violette Nuance!) Dann wurde das Präparat in Alkohol entfärbt und zuerst in Terpentinöl und dann in Kanadabalsam eingelegt.

Zelle und Kern wurden blau gefärbt durch eine gesättigte Lösung von indigoschwefelsaurem Kali in Oxalsäurelösung (1:22).

Ferner wandte Thiersch noch die Injektionsmethode mittelst der Gerlach'schen Flüssigkeit (verdünntes karminsaures Ammoniak) an, die er mit einer Lösung von gutem Leim verband. Das Ammoniak entfernte er dann durch Essigzusatz.

Auch eine blaue und gelbe Injektionsmasse gibt Thiersch an (S. 96).

Aus den in dem Atlas abgebildeten mikroskopischen Befunden sind besonders folgende Tafeln erwähnenswert:

Auf Tafel VI bildet Thiersch den mikroskopischen Befund eines Krebses des Handrückens ab, bei einem Gärtner, der die Wege mit Ruß zu bestreuen pflegte (Epithelial soot — Cancer of the hand Paget's).

Man findet die Einlagerung der Epithelialmassen vorzugsweise an Stellen, an denen man die Haar- und Talgdrüsen vermißt, — also die Epithelien sind unzweifelhaft von epithelialer Abstammung.

Auf Tafel IX bildet Thiersch einen von den Epithelien der Schweißdrüsen ausgehenden Epithelialkrebs ab.

Sehr lehrreich sind die Abbildungen 3—7 auf Tafel X, welche eine Arterienentartung bei Epithelialkrebs darstellen. Die Intima ist entartet und von Epithel entblößt, höchst wahrscheinlich vom Blut weggeschwemmt.

Die Media ist verdickt (Hypertrophie der Muskulatur!) auch die Adventitia ist infolge von Bindegewebsneubildung verdickt.

Das Lumen der Arterien klafft weiter als normal. Die



Rigidität der Arterien bedingt, nach Thiersch, einen Marasmus des Hautstromas, infolgedessen ist ein leichteres Vordringen des Epithels ermöglicht.

Die hypertrophierten Arterien verfallen dann der fettigen Degeneration. Aetiologisch erklärt Thiersch den Vorgang so, daß durch die Rigidität der Arterien eine verlangsamte Blutzirkulation, infolgedessen auch eine vermehrte Transsudation und dadurch eine Beförderung der epithelialen Wucherung eintritt.

Aus Tafel XI (besonders Fig. 2) ist ersichtlich:

1. wie die epitheliale Wucherung durch Sprossen, vor denen das Stroma auseinanderweicht, sich ausbreitet,
2. wie in dem kleinzelligen Keimstock solcher Sprossen durch starkes Wuchern einzelner Zellen, konzentrisch geschichtete Gruppen platter Zellen entstehen können (Virchow) und
3. wie nach dem Erlöschen dieser lokal gesteigerten Zellwucherung, das Centrum dieser geschichteten Massen zu einen feinkörnigen Körper, der auch einzelne, zerstreute colloide Körper enthält, sich umwandeln kann.

Thiersch hatte durch diese Untersuchungen den unzweifelhaften Beweis von der epithelialen Entstehung der Epithelzellen des Hautkrebses erbracht und den Virchow'schen Satz „*omnis cellula e cellula*“ in „*omnis cellula e cellula ejusdem generis*“ modifiziert.

Außer diesen Beobachtungen teilt Thiersch auch noch einige allgemein interessierende Befunde in Bezug auf die Zellstruktur mit.

So berichtet er z. B. daß die Zellzapfen gefäßlos seien, während sie beim Lupus gefäßhaltig wären; auch sah Thiersch mittelst des Hartnack'schen Immersionssystems die von Schrön<sup>1)</sup> angegebenen radiären Streifungen der Epithelien, die nach M. Schultze<sup>2)</sup> identisch sind, mit den von ihm entdeckten Stachel- und Riffzellen.

Es besteht also der Epithelialkrebs ab ovo:

1. aus gefäßlosen, epithelialen Massen,
2. aus einem gefäßhaltigen, bindegewebigen Stroma.

Die Frage nun, wann und unter welchen Umständen sich ein Epithelialkrebs entwickelt, glaubt Thiersch dahin beantworten zu können:

„Es entsteht ein Krebs, wenn das statische Gleichgewicht, in welchem seit Ablauf der Entwicklung die anatomischen Gegensätze des Epithels und Stromas verharrten, gestört ist.“

Das Vordringen und unregelmäßige Wachsen des Epithels ist das Primäre. Begünstigt wird das Vordringen des Epithels durch ein Welkwerden des Stromas (besonders im Alter, also senile Disposition). An kahlen Stellen, wo das Epithel atrophiert ist, bildet sich nie Krebs. Beim Bindegewebe findet eine Abnahme der parenchymatösen Feuchtigkeit und ein Sinken der histogenetischen Tätigkeit statt, dadurch wird auch die Widerstandskraft des Bindegewebes herabgesetzt, während die Epithelien noch aktiv tätig sind. Die Lebensdauer der einzelnen histologischen Systeme ist eben eine verschieden große, wie man es z. B. an der Thymusdrüse beobachten kann.

Thiersch leitet also die erste Entstehung des Epithelialkrebses von einer Störung dieses „histogenetischen Gegensatzes“ zwischen

<sup>1)</sup> Moleschott's Unters. zur Naturlehre, Bd. 9.

<sup>2)</sup> Herrmann's Centr.-Bl. für die mediz. Wissensch., 1864, Nr. 12.

Epithel und Stroma, zuungunsten des Stromas her. Dieser Vorgang ist aber hauptsächlich ein „Involutionsprozeß“ des Alters! Nach Thiersch's Auffassung ist also der Epithelialkrebs eine homologe Neubildung und trotzdem ein richtiger Krebs.

Die Bezeichnung Cancroid (nach Virchow aus dem Bindegewebe hervorgehend) adoptierte Thiersch nicht.

Was aber der Krebs eigentlich für eine Krankheit ist, darüber wußte man nichts, und ihn streng wissenschaftlich zu definieren, hielt Thiersch zu seiner Zeit für unmöglich. Man hielt sich hauptsächlich an die klinischen Erscheinungen.

Der Krebs beginnt als eine Gewebswucherung, die von vornherein als eine Degeneration auftritt. Während die Entartung um sich greift, erleiden die zuerst ergriffenen Teile eine regressive Umwandlung, die aber niemals mit voller Resorption endet! Es entsteht eine Ulceration, welche der Degeneration Schritt für Schritt folgt.

Diese sekundären Veränderungen betreffen sowohl die Zellen, als auch das Stroma und können folgende, bereits vorher bekannte und beschriebene<sup>1)</sup> Stadien durchmachen:

1. Die Zellen erleiden eine „fettige Umwandlung“, unter Verlust der Keimfähigkeit (Anfüllung mit Fettkörnchen, Schwinden des Kerns, Verlust der Membran).
2. Es findet eine „Schleimmetamorphose“ der Zelle statt, besonders bei Krebsen der Schleimhäute.<sup>2)</sup>
3. Die Zellen entarten colloid (Zelle wird kompakt, nimmt ein gelbliches Aussehen an, wird stark lichtbrechend, Kern wird groß)!

Thiersch teilte den Epithelialkrebs vom klinisch praktischen Standpunkt ein in einen „flachen“ und „tiefgreifenden“.

Die erste Art zeichnet sich durch ihre oberflächliche Lage und die geringe Dicke der erkrankten Gewebsschicht aus. Das Ulcus rodens Paget's<sup>3)</sup> und Förster's, das sog. Jakob'sche Geschwür, das bisher als nicht krebsig angesehen wurde, rechnet Thiersch zu dieser Kategorie. Kommt die epitheliale Wucherung zu einem physiologischen Abschluß, so gestaltet sie sich zu einer „Follikularhypertrophie“, wächst sie aber immer weiter, dann entsteht der Krebs. Der tiefgreifende Epithelialkrebs (Paget's deep seated) steht immer mit Epithelialgebilden der Haut im Zusammenhang.

Der Sitz des Epithelialkrebses ist, nach Thiersch stets in der Haut und Schleimhaut.

Nur an der Vola manus und der Planta pedis hat Thiersch nie primär einen Epithelialkrebs entstehen sehen. Thiersch glaubt als Ursache hierfür die mächtige epidermoidale Hornschicht und die gänzliche Abwesenheit von Haarbälgen und Talgdrüsen, ansprechen zu sollen, wodurch das Rete Malpighi, von dem gewöhnlich der Epithelialkrebs ausgeht, vor Schädlichkeiten geschützt wird.

Die Fälle von Krebs, die von anderen Autoren, wie z. B. von Virchow<sup>4)</sup> und O. Weber<sup>5)</sup>, an Knochen beschrieben wurden, haben nach Thiersch ihren Ausgangspunkt stets von Corium gehabt.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 155.

<sup>2)</sup> Cfr. E. Wagner: Arch. f. phys. Heilk., 1860.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 215.

<sup>4)</sup> Würzb. Verh., I, p. 109.

<sup>5)</sup> Chir. Erfahr., 1859, p. 343.



Schwer erklären lassen sich jedoch für die Anhänger der Epithelialtheorie die auch bei Epithelialkrebsen beobachteten „sekundären“ Erkrankungen, besonders die der Lymphdrüsen. Hannover meinte zwar, der primäre Tumor wachse in die Drüsen hinein, aber zwischen Drüsen und Primärtumor befinden sich ja oft gesunde Regionen.

Die Anhänger der Epithelialtheorie konnten sich diesen Vorgang nur so erklären, daß Formelemente des Tumors, z. B. durch Einbruch in eine Vene, in die Zirkulation gelangen, in einem Kapillarbezirk stecken bleiben und weiter wuchern.

Für diese Ansicht sprach das schon an anderer Stelle<sup>1)</sup> angeführte und positiv ausgefallene Experiment Langenbeck's, das von C. O. Weber im Jahre 1859 mit gleichem Erfolge wiederholt wurde. Durch Injektion von Markschwamm in die Vene eines Hundes entstand ein großer Markschwamm.

Solche verschleppten Epithelzellen sind z. B. im Ductus thoracicus und in der Vena subclavia bei Uteruskrebs von E. A. Buez<sup>2)</sup> beobachtet worden.

Alle diese Beobachtungen und Untersuchungen glaubte Thiersch als Stütze für seine Epithelialtheorie ansehen zu müssen. In bezug auf den Epithelialkrebs hat Thiersch also in wissenschaftlicher Weise den Beweis für die Entstehung aus den Epithelien beibringen können.

Für die Diagnosenstellung hält Thiersch die chemischen Untersuchungen, auf die in früheren Zeiten so großes Gewicht gelegt worden war, für wenig Erfolg versprechend. Wie wir schon erörtert haben, rühren die chemischen Untersuchungen aus den 40er Jahren her und wurden besonders von Gorup Besanez<sup>3)</sup> angestellt.

Den Hauptwert bei der Diagnose legte Thiersch auf die mikroskopische Untersuchung. Zu diesem Zwecke bediente er sich auch der „Stückchendiagnose“, mittelst Trokartexploration, eine Methode, die schon im Jahre 1847 von Küß<sup>4)</sup> empfohlen worden war.

Vom klinischen Standpunkt wäre an dieser Stelle noch zu erwähnen, daß Thiersch drei Arten von Rezidiven unterscheidet.

1. Ein kontinuierliches, entstehend durch zurückgebliebene Keime.
2. Die zweite Art wurde von Thiersch als regionäres Rezidiv bezeichnet. Er verstand unter dieser Form die regionäre Ausbreitung der anatomischen Disposition, indem er annahm, daß die gleichen, anatomischen Veränderungen, welche der Krankheit am ursprünglichen Sitz disponierend vorhergingen, nun auch in seiner Umgebung zustande kommen können.

3. Das Infektionsrezidiv, d. h. das Auftreten eines Rezidivs an einem von der amputierten Stelle entfernten Ort.

Thiersch erklärt es für ein „Transplantationsrezidiv“, konnte aber den Beweis hierfür nicht erbringen.

Mit dem sonstigen, klinischen und statistischen Inhalt der bedeutenden Thiersch'schen Schrift werden wir uns noch späterhin zu beschäftigen haben.

<sup>1)</sup> S. 168.

<sup>2)</sup> Du cancer et de sa curabilité. Thèse Strassbourg 1860.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. rat. Med. von Griesinger und Wunderlich, 1849, p. 726.

<sup>4)</sup> l'Union méd. April 1847.





Billroth, daß Virchow sich getäuscht haben könnte, dadurch, daß er die Querschnitte sehr feiner, schmaler Epithelialsprossen als Uebergangsbilder von Bindegewebskörperchen in Epithelialsprossen ansah.

Billroth hatte nun noch in klinischer Beziehung eine abweichende Meinung von Thiersch und zwar in bezug auf die Seltenheit der „inneren Metastasen“ beim Epithelialkrebs.

Nach Thiersch wäre diese Seltenheit nur scheinbar, da der Epithelialkrebs meist alte Leute befällt, die an anderen Krankheiten sterben und nicht zur Sektion gelangen.

Billroth aber glaubte eine andere Erklärung für dieses Problem geben zu müssen. Der Embolus aus einem Epithelialkrebs ist ganz auf seine eigene Tätigkeit angewiesen, wenn er eine Metastase hervorrufen soll. Viele Keime gehen zugrunde, weil sie nicht den nötigen Keimboden finden. Die Geschwülste aus der Bindegewebsreihe, zu denen Billroth ja auch den echten Bindegewebskrebs rechnete, gedeihen in Gefäßen besser als die vom Hornblatt stammenden Epithelien.

Das Bindegewebe hat einen größeren formativen Reiz auf seine Umgebung als der Epithelembolus; daher erkläre sich die Seltenheit der Metastasen in inneren Organen beim Epithelialkrebs.

Billroth unterscheidet beim Epithelialkrebs zwei differente Gewebselemente:

1. ein Gewebe in Form von fötalen Drüsenschläuchen, Kolben, Zylindern, Tubulis, Acinis etc.,
2. das Gewebe, in welches diese Epithelialwucherungen einbrechen.

Thiersch hatte mehr als die anderen Autoren betont, daß diese beiden Bildungen nie ineinander übergehen und doch in inniger Wechselbeziehung zueinander stehen.

Das Geschick dieser beiden Bildungen kann nach Thiersch verschieden sein:

Die Epithelialwucherung bleibt mehr oberflächlich (flache Form), oder sie dringt in die Tiefe (tiefgreifende Form). Erstere kann in letztere übergehen. Die Epithelialwucherungen werden nie vaskularisiert; wenn sie angehäuft entstehen, erweichen sie, und wenn sie oberflächlich sind, fallen sie teilweise nach außen aus; sie brechen in alle Gewebe ein.

Nach Billroth's Beobachtung gerät nun das Gewebe, wo der Einbruch stattfindet, in Reizung; es entsteht eine „Infiltration“ von vielen neugebildeten Zellen.

Auch in bezug auf die ätiologische Frage stellte sich Billroth auf den Thiersch'schen Standpunkt. Im Gegensatz zu Virchow's lokaler Theorie, glaubte Billroth, ebenso wie Thiersch, mehr konstitutionelle Momente heranziehen zu müssen, wie z. B. die allgemeinen, senilen Veränderungen der Haut.

In einer unmittelbar darauf erschienenen Abhandlung „Aphorismen über Adenom und Epithelialkrebs“<sup>1)</sup> gibt Billroth noch eine genauere Einteilung der Krebsarten nach seinen Beobachtungen.

Billroth unterschied erstens den Drüsenkrebs:

Beginn mit einer kleinzelligen, diffusen Infiltration des Binde-

<sup>1)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 7, 1866, p. 860.

gewebes um ein Drüsenläppchen und mit einer Wucherung der Drüsenepithelien.

Als Unterarten des Drüsenkrebses stellt Billroth folgende Formen auf:

a) Den „acinösen Drüsenkrebs“. Dieser ist ein großzellig alveolärer Krebs. Die Konturen der Drüsentrauben sind bei 50facher Vergrößerung noch erkennbar, das Bindegewebe dazwischen ist infiltriert, die Scheidewände der Acini sind zum Stroma des Krebsgewebes geworden. Die zellige, epitheliale Wucherung der einzelnen Drüsenläppchen drängt sich kolbig nach allen Richtungen hin vor und konfluiert schließlich untereinander.

b) Den „tubulären Drüsenkrebs“, der die häufigere Form darstellt. Auch hier beginnt der Prozeß mit einer kleinzelligen Bindegewebsinfiltration, durch welche die Acini verdeckt werden. Dann tritt eine Wucherung der Drüsenepithelien auf, die Acini werden größer und langgestreckt — tubulär —, die Epithelzellen behalten ihre kleine, runde Form bei, so daß Billroth sie früher für Bindegewebszellen hielt.

Die zweite Gruppe bildet der echte Bindegewebskrebs (Scirrhus), bei dem keine Spur von Drüsenstruktur vorhanden wäre. Die Infiltration folgt immer den Interstitien der Bindegewebsbündel. Billroth betont aber ausdrücklich, daß man bei dieser Gruppe die Bindegewebstheorie beibehielt, weil man kein Reagens besaß, um Epithelien von Endothelien und Bindegewebskörperchen zu unterscheiden.

Ein Epithelialkrebs entsteht aber nach Billroth erst dann, wenn mit der Epithelzellenwucherung massenhaft zellige Infiltration durch die Bindegewebszellenwucherung auftritt.

Thiersch hatte, wie wir gesehen haben, nur für den Epithelialkrebs den epithelialen Ursprung nachgewiesen. Waldeyer jedoch, gleichfalls auf Remak's Keimblättertheorie fußend, suchte den epithelialen Ursprung für alle Carcinome nachzuweisen.

Seine erste Veröffentlichung auf diesem Gebiete datiert aus dem Jahre 1867.<sup>1)</sup> als er noch Professor der Anatomie in Breslau war.

Seine diesbezüglichen, mikroskopischen Beobachtungen machte er zuerst an Mammacarcinomen.

Waldeyer unterschied bei der Carcinomentwicklung zwei voneinander ganz verschiedene Prozesse, nämlich die „periacinöse“ oder intralobuläre und die „interlobuläre“ Wucherung, beide Vorgänge haben nichts miteinander gemein. Zuerst entsteht die interlobuläre, oder wie Waldeyer sie auch nannte, „einleitende“ Bindegewebswucherung, die zu einer Induration führt und oft schon jahrelang vor der eigentlichen Krebsentwicklung besteht. Die „periacinöse“ Wucherung ist der konstante Begleiter einer Wucherung der Epithelzellen in den Acinis selbst, die Waldeyer als „carcinomatöse Körper“ bezeichnete. In jedem Organe machen nun nach Waldeyer die carcinomatösen Körper vorwiegend diejenigen Metamorphosen durch, welchen auch unter normalen Verhältnissen die Epithelialzellen dieser Orte am häufigsten unterliegen.

<sup>1)</sup> Die Entwicklung der Carcinome. Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 470—522 mit 2 Tafeln.

Das Stroma wird zum Teil durch die periacinöse Wucherung, gleichzeitig mit den Carcinomkörpern hervorgebracht, zum Teil aus dem ursprünglichen Bindegewebe.

Waldeyer suchte nun bei dem Krebs fast aller Organe, soweit ihm Präparate zu Gebote standen, den Nachweis des epithelialen Ursprungs zu erbringen.

Die Bildungen der Krebskörper ist der Hauptvorgang, die periacinöse Wucherung ist aber nach Waldeyer nur von untergeordneter Bedeutung.

Beim „Magenkrebs“ konnte Waldeyer den Ursprung von den Lab- und Schleimdrüsen nachweisen, eine Entstehung, auf die schon Reinhardt<sup>1)</sup> hingewiesen hatte. Auch hier beginnt der Prozeß zuerst mit der „einleitenden Bindegewebswucherung“, d. h. mit einer kleinzelligen Infiltration um die Drüsen, analog der periacinösen Wucherung bei der Mamma.

Ueber „Leberkrebs“ hatte Waldeyer keine eigene Erfahrung, doch kam hier eine Beobachtung von Naunyn<sup>2)</sup> seiner Theorie zu statten, der die Entwicklung eines Leberkrebses aus epithelialen Zellen, und zwar den Gallengangsepithelien, nachwies und die Beteiligung der Leberzellen selbst an der Carcinombildung unter allen Umständen ausschloß.

Sehr bestimmt konnte Waldeyer den Ursprung des „Nierenkrebses“ von den gewundenen Harnkanälchen nachweisen, dabei aber beobachtete er auch nebenher alte und neue Bindegewebsneubildung. Auch bei den Krebsen der Ovarien und des Uterus, der Lunge, des Gehirns, der Schilddrüse, der Harnblase und der Nasenhöhle konnte Waldeyer den epithelialen Ursprung feststellen.

Auch der wichtigen Frage, wie die Metastasenbildung zustande käme, widmete Waldeyer seine Aufmerksamkeit und suchte sie seiner Theorie anzupassen.

Der Prozeß der Metastasen war von jeher ein Vorgang, der, wie wir wiederholt im Laufe dieser Abhandlung erörtert haben, den Forschern die größten Schwierigkeiten bereitete. Bekannt war der metastatische Prozeß bereits den Alten.<sup>3)</sup>

Galen<sup>4)</sup> unterschied eine „Apostase“, die die Krisis selbst herbeiführt und den Kranken von seinen Leiden befreit, und die „Metastase“, unter welcher Bezeichnung er ein Aufflackern der alten Krankheit an einem neuen Herde verstand.

Späterhin schrieb man nur den Geschwülsten und Abszessen eine derartige Fähigkeit zu, an einem anderen Orte, in demselben Organismus wieder dieselben Krankheitserscheinungen hervorzurufen und sprach von Geschwulstmetastasen und metastatischen Prozessen.

Cohnheim (Allg. Pathologie, 2. Aufl., Bd. I, S. 221) erweiterte diese Lehre von der Metastase, indem er auch metastatische Entzündungen und Kalkmetastasen neben den eigentlichen Geschwulstmetastasen in die Pathologie einführte.

<sup>1)</sup> Charitéannalen, 1851, p. 1.

<sup>2)</sup> Damals Assistent von Frerichs an der Berliner mediz. Klinik. Reichert und Dubois, Archiv für Anatomie etc., 1866, S. 717, — nicht 1867, wie Waldeyer angibt.

<sup>3)</sup> Cfr. Kolbmann: Geschichtliches über Metastase. Deutsche Med. Wochenschrift, 1898, Nr. 11.

<sup>4)</sup> In seinen Kommentaren zu Hippokrates. Galeni Opera Venet., 1525, T. V, Fol. 53.

Der weitere Verlauf der Metastasenlehre, den wir natürlich hier nur kurz skizzieren können, war nun der, daß man unter Metastase allgemein ein „Versetzen der Krankheit“, besonders der Geschwülste, also ein sekundäres Auftreten von Geschwulstherden in anderen Provinzen des Körpers verstand (cfr. Rindfleisch: Lehrb. der pathol. Gewebelehre 1886).

Virchow<sup>1)</sup> hielt jede Embolie für eine Form der Metastase, für eine Wirkung in die Ferne, auch die Argentumniederschläge in der Haut rechnete Virchow zu den Metastasen.

Ziegler<sup>2)</sup> definiert die Metastase folgendermaßen: „Wird irgend ein in die Gewebe eingedrungener oder in den Geweben selbst freigeordneter Körper von dem Lymph- oder Blutstrom aufgenommen, und an einer anderen Stelle des Körpers wieder im Gewebe abgelagert, dann nennt man diesen Vorgang Metastasie.“

Wir sehen, wie sich der Begriff „Metastase“ und was man darunter verstand, im Laufe der Zeit verschoben hat.

Der fundamentale Unterschied zwischen der alten und der neuen Lehre von der Metastasis ist also der, daß die Metastasis der alten Lehre (auch Virchow und seine Schüler standen noch auf diesem Standpunkte) stets eine „Migratio mali“ bedeutete, während man unter Metastasis der neueren Schule eine „Migratio cujus corporis alieni“ versteht.

Der metastatische Prozeß hat also für die neue Lehre nicht mehr die verhängnisvolle Bedeutung, ja, einzelne Forscher, wie z. B. Pick,<sup>3)</sup> sprachen sogar von einer gut- und bösartig metastasierenden Geschwulst, doch hält Koßmann diese Ausdrucksweise nicht für richtig; denn eine gutartige Mole erzeugt nicht wieder eine Mole, wenn sie metastasiert.

Auch die „Dyskrasie“ wurde als Ursache der Metastasenbildung angesehen, doch bekämpfte Waldeyer diese Lehre.

Die Metastasen können nach Waldeyer entweder auf embolischem Wege oder durch die Kontinuität entstehen. Die Embolie jedoch hält Waldeyer ebenso wie Billroth für den wichtigsten Weg. Besonders seitdem man durch die Untersuchungen Virchow's und seiner Schüler genauere Kenntnis von diesen Vorgängen besaß, wurde diesem Prozeß von allen Forschern große Aufmerksamkeit geschenkt.

Auch beim Krebs bilden sich, nach Waldeyer, die metastatischen Prozesse auf dem Wege der Blut- oder Lymphgefäße oder der Drüsenausführungsgänge. Waldeyer sah epitheliale Gebilde in langen, spaltenähnlichen Bindegewebsräumen, welche er für Lymphräume hielt, und die von den eigentlichen Carcinomknoten aus sich weithin in das umgebende Gewebe erstrecken, so daß Waldeyer direkt von einer epithelialen Einwanderung sprechen zu können glaubte. Eine solche Carcinombildung könnte man nach Waldeyer als „Carcinoma lymphaticum“ bezeichnen, d. h. epitheliale Zellen liegen in einem lymphatischen Gerüst, ein Vorgang, den man besonders bei den sekundären Carcinomknoten der serösen Häute beobachten kann.

<sup>1)</sup> Cellularpathologie, S. 243.

<sup>2)</sup> Lehrb. der allg. Pathologie, 9. Aufl., S. 54.

<sup>3)</sup> Berliner klin. Wochenschrift, 1897, Nr. 49.



Solche Ausbreitung der Krebszellen auf dem Wege der Lymphbahnen haben ja auch schon frühere Beobachter beschrieben, wie Lebert,<sup>1)</sup> Erichsen,<sup>2)</sup> Klinger<sup>3)</sup> u. a.

Auch die Verbreitung der Krebszellen durch die Blutgefäße war, wie wir an einer anderen Stelle schon erörtert haben, von älteren Autoren, z. B. von Cruveilhier, Carswell und späterhin von Liebermeister und Späth<sup>4)</sup> beobachtet und beschrieben worden.

Ebenso wie Billroth bekämpft auch Waldeyer die Hypothese von der infektiösen Einwirkung der Carcinome auf das umgebende Bindegewebe.

Der embolische Prozeß bleibt bei der Metastasenbildung die Hauptsache.

Auch der Einwand von Billroth u. a., die noch an dem bindegewebigen Ursprung des „einfachen Krebses“ festhielten, daß man nämlich kein Reagens besitze zur Unterscheidung von genuinem Epithel und Bindegewebszellen, sucht Waldeyer dadurch zu entkräften, daß er auf die „hornige Umbildung“ der Epithelien hinwies, die bei Bindegewebszellen nie vorkomme.

Auch sonst sind nach Waldeyer Epithel und Bindegewebszellen in ihrer Biologie sehr verschieden.

Die Bindegewebszellen hängen miteinander eng zusammen und sind zur Bildung dauernder Gewebe bestimmt, sie unterliegen einem relativ langsamen Stoffwechsel und liefern die Interzellulärsubstanz. Die Epithelien hingegen haben eine nur kurze Lebensdauer, bilden keine dauernden Gewebe und zerfallen schnell.

Waldeyer definierte also das Carcinom nach seinen Untersuchungen im wesentlichen als eine epitheliale Neubildung, die nur dort primär entstehen kann, wo echte epitheliale Bildungen vorhanden sind; sekundär kann das Carcinom nur durch direkte Propagation epithelialer Zellen oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung durch Blut- oder Lymphgefäße zur Entwicklung gelangen, indem die Krebszellen, sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozoen keimen und sich weiter fortpflanzen können.

Die bindegewebige Wucherung sieht Waldeyer, wie wir schon oben bemerkten, für nur untergeordneter Natur an, sie ist nur zur Bildung des Krebsgerüsts bestimmt, welchen Zweck übrigens alle möglichen anderen Binde-substanzen auch erfüllen können, so daß man, je nach der Beschaffenheit dieses Gerüsts, ein Carcinoma fibrosum, liposum, myxomatosum etc. unterscheiden kann.

Das Stroma kann sich auch verändern. Wenn es mit reichlichen Rundzellen durchsetzt ist, dann entsteht das „Carcinoma granulorum“; sind viele Knorpelzellen in dem Stroma, dann bildet sich das „Carcinoma ossificans“ und ist das Stroma aus spindelförmigen Bildungszellen des Bindegewebes zusammengesetzt, dann haben wir ein „Carcinoma sarcomatosum“ vor uns.

Bei schnellem Wachstum sind die Krebskörper oft in Muskel- oder Nervengewebe eingebettet, dann entsteht ein „Myo- oder Neurocarcinom“.

<sup>1)</sup> Traité des malad. cancer, p. 76.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 12, 1857, p. 538.

<sup>3)</sup> ibidem Bd. 21, 1861, p. 465.

<sup>4)</sup> ibidem Bd. 35, 1866, p. 432.





Cancroid, resp. das Carcinom seinen Ursprung nehme, fand einen Gegner in Karl Köster in Würzburg.

Schon früher<sup>1)</sup> hatte Köster unter der Bezeichnung „Cancroid mit hyaliner Degeneration“ (dem er übrigens wieder den Namen Hautkrebs beilegte), eine Geschwulstform beschrieben, die von den Epithelien der Lymphgefäße, ohne Beteiligung des Bindegewebes, ausgegangen war.

Den Lymphgefäßen bei den malignen Tumoren widmete Köster nunmehr große Aufmerksamkeit, da sie bei der Entstehung der Carcinome eine große Rolle zu spielen schienen.

In einer größeren Monographie<sup>2)</sup> sucht er die Bedeutung des Lymphgefäßsystems, besonders der Endothelien desselben, für die Entstehung des Carcinoms darzulegen.

Die Thiersch-Waldeyer'sche Theorie wäre, nach Köster, nicht so fest begründet; denn was für den Fötus Gültigkeit hätte, brauchte auch nicht postfötal zu gelten.

Auch der Begriff „Epithelien“ selbst hätte durch die His'schen Untersuchungen eine Umwandlung erfahren (cfr. S. 225). His unterschied bekanntlich wahre und falsche Epithelien, letztere bezeichnete er als Endothelien.

Die Lymphgefäße wurden bis dahin in der Krebspathologie nur als Verschleppungswege angesehen.

Nur Broussais<sup>3)</sup> und späterhin auch Virchow<sup>4)</sup> hatten die Lymphgefäße in ätiologische Beziehung zum Krebs gebracht auf Grund der Entzündung der Lymphkapillaren.

Als Erster sprach nun von Recklinghausen<sup>5)</sup> die Vermutung aus, daß „die Cancroidzapfen die kolbig angeschwollenen Endigungen der Lymphgefäße“ sein möchten und zwar auf Grund folgender Erwägung:

Die Zellwucherung des Bindegewebes gelangt durch die Saftkanälchen direkt in die Lymphgefäße und stellt hier Abgüsse derselben dar, oder es findet eine Vermischung dieser Zellen mit Wucherungen von seiten des Lymphgefäßepithels statt, während eine vermehrte Produktion dieses Epithels allein schon die Lymphwurzeln in Cancroidzapfen umwandeln könnte.

Angeregt durch diese Beobachtung von Recklinghausen, untersuchte nun sein Schüler Köster besonders die Cancroidzapfen und ihre Anastomosen.

Mikroskopisch bestehen diese sog. Krebszylinder beim Hautkrebs:

1. aus verschiedenartig gestalteten, epithelialen Gebilden,
2. aus einem bindegewebigen, gefäßhaltigen Stroma, in welches erstere eingelagert sind.

Beim Zerpupfen zerfallen nun die Epithelialmassen in Zapfen (Cancroidzapfen) oder in rundliche Körper. In den Zapfen finden sich die „globes épidermiques“ oder Cancroidperlen, die früher für die Diagnose „Cancroid“ von wesentlicher Bedeutung waren.

Diese „globes“ können aber auch fehlen, und die Zapfen bestehen dann aus kleineren, saftigen, polygonalen Zellen.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 40. p. 468 (Unterkiefertumor).

<sup>2)</sup> Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome. Würzburg 1869, 100 S. und 4 Tafeln.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 97 und Histoire des phlegmasies. Paris 1822, 3. Aufl., p. 21.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv. Bd. I. p. 118.

<sup>5)</sup> Gräfe's Archiv für Ophthalm., 1864, Bd. XII. p. 70.

Sehr wichtig ist nun nach Köster der Umstand, daß die Zapfen untereinander anastomisieren. Diese Beobachtung ist zwar auch von anderen Forschern gemacht, aber anders gedeutet worden.

Billroth<sup>1)</sup> hatte diese Anastomosen für obliterierte Lymphgefäße gehalten, Waldeyer<sup>2)</sup> für die Anfänge der Metastase, die in den Lymphgefäßen erfolgen.

Nach Köster gleichen jedoch die Anastomosen den Lymphgefäßnetzen und stellen nur Abgüsse der letzteren dar. Dafür, daß die Zellzylinder nur veränderte Lymphgefäße wären, sprechen auch folgende Umstände:

1. befindet sich in den Zellzylindern ein zentrales, spaltförmiges Lumen, das mit einer gerinnselähnlichen Masse ausgefüllt ist.
2. haben die Zellzylinder keine Membrana propria.
3. ist ein Zusammenhang der Krebszylinder mit den normalen Lymphgefäßen nachweisbar und
4. kann nach Köster für diese Behauptung der Beweis gebracht werden durch die Entwicklung der an oder in den Wandungen befindlichen Zellen.

Um nun diesen Nachweis an frischen Präparaten zu erbringen, bediente sich Köster der von Recklinghausen angegebenen Versilberungsmethode ( $\frac{1}{5}$  Proz. —  $\frac{1}{2}$  Minute lang!).

Es färbten sich dann die Bindegewebsgrundsubstanz und die Kittsubstanz der Epithelien braun, während die Saftkanälchen und die Zellen ungefärbt blieben.

Diese hellen, lymphatischen Netze stellen nun die Krebsstränge selbst dar, und die feinen braunen Linien innerhalb derselben bilden die Kittsubstanz der Krebszellen.

Auch den Uebergang der Krebszellen in normale Lymphgefäßepithelien konnte Köster beobachten.

Auf Grund dieser Befunde kommt Köster zu dem Schluß, daß

1. die Krebsstränge aus den Lymphgefäßen hervorgehen, und daß
2. die ersten Krebszellen veränderte Lymphgefäßepithelien sind.

Auch an in Müller'scher Flüssigkeit konservierten Präparaten deutet Köster die blassen, dünnen, mit einfacher Epithelwand versehenen Röhren als Lymphgefäße, ebenso will er den Uebergang der Krebszellen bis zu den alten, durch Trübung oder Schwellung sichtbar gewordenen Epithelien der Lymphgefäße verfolgt haben.

Die Entwicklung der Krebszellen aus den Lymphgefäßepithelien will Köster an frischen Präparaten in indifferenten Flüssigkeit beobachtet haben.

An den Zellen der „jungen Krebszylinder“ unterscheidet er drei Hauptformen:

1. Zellen mit scharfen Konturen, hellem Protoplasma und deutlichem Kern = Zylinderzellenform,
2. Zellen mit schwacher Kontur, granuliertem Protoplasma, feinkörnigem Kern = Spindelzellenform.

Bei der dritten Form ist eine Abgrenzung der Zellen nicht mög-

<sup>1)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. VII, p. 863

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 41, p. 499.

lich, der ganze Zylinder stellt eine feingranulierte Protoplasmamasse dar mit glänzendem Kernkörperchen.

Die ersten Krebszellen sind also, nach Köster, nichts anderes, „als die mehr oder weniger veränderten Lymphgefäßepithelien“.

Sehr großen Wert legt Köster darauf, daß man keine Essigsäure bei den Präparaten anwendet; die Essigsäure mache die Lymphgefäße unkenntlich, und es bleiben nur Epithelinseln zurück, die zu falschen Deutungen Veranlassung geben könnten. Köster glaubt, daß die in den Handbüchern zu dieser Zeit erwähnten Uebergangsbilder von Bindegewebskörperchen zu Epithelzellen Produkte der Essigsäure wären.

Eine Vermehrung dieser ersten Krebszellen durch Kernteilung oder endogene Zellbildung hat Köster allerdings nie beobachtet.

Das Bindegewebe beteiligt sich nur sekundär an diesem Prozeß insofern, als auch Zellen aus dem Bindegewebe in die Lymphgefäße hineindringen, wodurch eine lebhafte Wucherung eintritt.

Dieser Vorgang wird die Recklinghausen'sche Konjugation der Zellen genannt!

Recklinghausen hatte die Geschwülste „als Früchte der Beteiligung zweier differenten Individuen an der Zellproduktion bezeichnet“.

Das Bindegewebe verursacht auch durch seine Zellanhäufung und Stauung der Gewebsflüssigkeiten die von Köster als „schleimige Degeneration“ bezeichnete Metamorphose.<sup>1)</sup>

Auf Grund dieser Befunde sucht nun Köster die Beziehungen zwischen den Drüsen und dem Hautkrebs klarzulegen. Er kommt zu dem Resultate, daß eine direkte Beziehung zwischen Krebs, Drüsen und Haarbalghypertrophie nicht bestehe, aber eine solche Hypertrophie bildet oft das „Vorstadium“ der Krebsentwicklung. Auch die Papillaryhypertrophie und das Eindringen der zwischen den Papillen wuchernden Epithelmasse in die Tiefe steht nach Köster in keiner direkten Beziehung zur krebsigen Entartung der Lymphgefäße.

Bei den „Arterien“ hat Thiersch eine Verdickung sämtlicher Arterienhäute beobachtet, Köster jedoch nur eine solche der Media. Die Verdickung der Intima z. B. hält Köster nur für ein Produkt der Essigsäure.

Bei den „Muskeln“ will O. Weber<sup>2)</sup> eine Neubildung von Muskelfasern in Krebs und die Entwicklung von Krebszellen aus „Muskelpörperchen“ beobachtet haben. Auch Köster hat eine reichliche Entwicklung von Muskelkernen mit Spaltung in spindelförmige ein- oder mehrkernige Muskelkörperchen gesehen.

Außer den eben beschriebenen Zellen fand man beim Krebs auch noch die sog. „Schachtelzellen“, die Köster als große Epithelien auffaßt, in welche eine oder mehrere Zellen vollständig eingeschlossen sind.

Sogar achtfache Einschachtelung kommt nach Köster vor.

Die Zellen sind nach Köster vollkommen von den größeren eingeschlossen und nicht, wie einige Autoren, z. B. Steudener<sup>3)</sup> und Volkmann<sup>4)</sup> behaupten, in napfförmige Gruben eingepreßt.

<sup>1)</sup> Die Schleimmetamorphose des Krebses wurde übrigens zuerst von E. Wagner, hauptsächlich beim Zylinderkrebs, gewürdigt. Archiv der Heilkunde, Bd. I. 1860, p. 157 ff.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 39, p. 254.

<sup>3)</sup> Zentral-Blatt, 1868, Nr. 17.

<sup>4)</sup> Chirurg. Erfahrungen.





Die Köster'sche Endotheltheorie, d. h. daß es Carcinome im Virchow'schen Sinne gäbe, die nicht von den Epithelien oder dem Drüsenparenchym abstammen, fand bei einigen hervorragenden Krebsforschern Anklang und hat auch in die zu dieser Zeit gangbarsten Lehrbücher der pathologischen Anatomie von Maier und Rindfleisch Eingang gefunden.

Die erste genaue, makroskopische und mikroskopische Beschreibung eines vom Endothel der Pleura ausgehenden Krebses gab E. Wagner.<sup>1)</sup> Er suchte den Nachweis zu führen, daß die Krebszellen in den Lymphgefäßen selbst entstehen, indem er auf die Lagerung der Zellen in den Lymphgefäßen und ihre Beziehung zur Gefäßwand aufmerksam machte.

Die Zellen saßen der Innenfläche so an, wie z. B. die Zylinderzellen der betreffenden Schleimhaut.

Köster jedoch war der wärmste Verteidiger dieser Theorie und hat sie auch am sorgfältigsten ausgearbeitet.

Unterstützt wurden die Köster'schen Ansichten noch durch F. Pagenstecher<sup>2)</sup> (Heidelberg), der einen von Knapp operierten Orbitaltumor nach Härtung in Alkohol mikroskopisch genau untersuchte und als besonders charakteristisch ein Netzwerk von nicht dicken Kanälen fand, die anscheinend einen wechselvollen Verlauf hatten, im ganzen aber an allen Orten und auf allen Schnitten eine vollkommene, typische Anordnung bewahrten.

Die Frage nach dem Ursprung dieser Gebilde war schwierig zu beantworten; aber, da Pagenstecher die Epidermis, die Haarbälge, die Talg-, Schweiß- und Meibom'schen Drüsen völlig normal fand, und da auch die Blutgefäße nichts Abnormes zeigten, so vermutete Pagenstecher, daß es sich um Lymphgefäße handeln müßte, zumal die Präparate, die er erhielt, eine frappante Ähnlichkeit mit den von Teichmann<sup>3)</sup> und Recklinghausen<sup>4)</sup> veröffentlichten Abbildungen von Lymphgefäßen in Carcinomen hatten. Nur konnte Pagenstecher die von diesen Autoren angegebene Unterscheidung der Blut- von den Lymphgefäßen, nämlich, daß die Knotenpunkte der letzteren stets von nach außen, die der ersteren stets von nach innen konvexen Linien begrenzt seien, in einer solchen Allgemeinheit nicht bestätigen.

Die dünnen Netze haben im allgemeinen keine Wandung. Pagenstecher ist es jedoch gelungen, was Köster nicht nachzuweisen vermochte, den Zusammenhang der dünnen Netze und der größeren mit Lumen versehenen Kanäle zu sehen (Fig. 3).

Pagenstecher steht nicht an, den Ursprung der beschriebenen Geschwulst nach Recklinghausen und Köster aus den Lymphgefäßen abzuleiten, allerdings kann er für die Abstammung der Zellen aus einer Wucherung der normalen Epithelien im Köster'schen Sinne nicht eintreten, da man bei der Beurteilung dieser Frage großen Täuschungen ausgesetzt sei.

<sup>1)</sup> Das tuberkelähnliche Lymphadenom (der cytogene oder retikulierte Tuberkel): Arch. der Heilkunde, Bd. II, 1870, S. 509 und Krebs der Lymphgefäße und der Lunge: Arch. der Heilkunde, Bd. IV, p. 58.

<sup>2)</sup> Beitrag zur Geschwulstlehre. Virchow's Archiv, Bd. 45, 1869, S. 490, m. 2 Tafeln.

<sup>3)</sup> Das Saugadersystem. Leipzig 1861.

<sup>4)</sup> Die Lymphgefäße. Berlin 1862. Taf. I, Fig. 1.

**Untersuchungen über die histogenetische Entstehung des Carcinoms aus Sarcolemmkernen, Knorpelzellen, den Blutgefäßendothelien und den farblosen Blutkörperchen. Metastasenlehre und Bindegewebstheorie. Die epitheliale Infektionstheorie.**

Wir haben schon oben erörtert, daß auf Grund der Virchow'schen Bindegewebstheorie viele Autoren sich bemühten, im Speziellen den Nachweis zu führen von der histogenetischen Entstehung der Krebszellen, nicht nur aus den Bindegewebskörperchen allgemein, sondern auch aus den „bindegewebigen Teilen der einzelnen Organe“. Von der intramuskulären Krebszellenbildung, die besonders Neumann vertrat (cfr. S. 223), hat sich Virchow selbst allerdings nie überzeugen können.

Trotzdem behaupteten auch noch nach der Thiersch'schen Veröffentlichung einige Autoren, wie z. B. F. Popper,<sup>1)</sup> daß der Krebs sich in den quergestreiften Muskeln aus dem Sarcolemmkern entwickle, und R. Volkmann<sup>2)</sup> war der Ansicht, daß der Krebs aus dem „interstitiellen Muskelgewebe“ sich bilden könne.

Andere Autoren wiederum glaubten den Nachweis führen zu können, daß nicht nur aus Bindegewebskörperchen Epithelialzellen entstehen können, sondern auch aus Knorpelzellen.

Eine derartige Beobachtung teilte u. a. Otto Weber<sup>3)</sup> in Heidelberg mit. An einem Cystenenchondrom des Hodens mit sarkomatöser Hülle und cancroiden Einlagerungen wollte Weber nicht bloß den Uebergang der Knorpelzellen zu Epithelzellen nachgewiesen haben, sondern gleichzeitig wollte Weber eine Umwandlung der Epithelien der Samenkanälchen, soweit solche noch vorhanden waren, zu den schönsten Zylinderepithelzellen beobachtet haben, so daß die Geschwulst an einzelnen Stellen den Charakter eines Zylinderepithelcancroids annahm.

Auch die Entstehung der Krebszellen aus Knochenkörperchen glaubte Schujsky<sup>4)</sup> bei einem Cancroid der Schädelknochen nachgewiesen zu haben.

Die Entwicklung des Krebses aus den Sarcolemmkernen und Knorpelzellen spielte gegenüber dem Ursprung aus den Lymphgefäßendothelien keine große Rolle. Die Köster'sche Ansicht hatte weite Verbreitung gefunden. Den Blutgefäßen bei der Krebsentwicklung wurde allgemein keine große Bedeutung beigelegt.

Obwohl schon Virchow,<sup>5)</sup> Arndt<sup>6)</sup> und besonders auch O. Weber<sup>7)</sup> eine Gefäßwucherung durch Beteiligung der Wandelemente beim Epithelialkrebs beschrieben hatten — (oft sieht man, sagt Weber, in den Cancroiden ein ganzes Gefäß mit deutlichen Epithelialzellen bekleidet, die aus den Kapillarkernen hervorgegangen sind) —, so war

<sup>1)</sup> Wiener Zeitschrift, XXII, 1865, p. 57.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 543.

<sup>3)</sup> Zur Geschichte des Enchondroms, namentlich in bezug auf dessen hereditäres Vorkommen und sekundäre Verbreitung in inneren Organen durch Embolie. Virchow's Archiv, Bd. 35, 1866, S. 522.

<sup>4)</sup> Medicinsky Westnik, Nr. 4, 1869. (Grohe's Bericht, 1869, S. 195.)

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 14, S. 51. (Reizung und Reizbarkeit.)

<sup>6)</sup> Cancroid der Pia mater. Ibidem Bd. 51, S. 495.

<sup>7)</sup> ibidem Bd. 39, p. 84.





zum Jahre 1842 hatte Puchelt<sup>1)</sup> alle in der Literatur vorhandenen Fälle von Krebs im Inneren von Venen zusammengestellt.

Dieses Problem, ob in den Venen selbst sich ein primärer Krebsherd bilden könne, beschäftigte auch die späteren Forscher zu der Zeit, als die Cellularpathologie die pathologische Anatomie beherrschte.

Wir finden aus dieser Zeit besonders erwähnenswert eine Abhandlung von Ernst Spaeth<sup>2)</sup> (aus der Liebermeister'schen Klinik), die dieses Problem behandelt. Es handelt sich um eine im Jahre 1862 gemachte Beobachtung eines Carcinoms im Inneren der Venen des Pfortadergebiets bei einer Frau, die zugleich an einem Pyloruscarcinom gelitten hatte.

Die Frage nun, welche Erkrankung die primäre und welche die sekundäre gewesen wäre, wird von Spaeth auf Grund der klinischen Erscheinungen dahin beantwortet, daß das Magencarcinom die Primärerkrankung vorstelle, zumal da Magencarcinome kaum sekundär vorkommen.

Wie aber der Venenkrebs zustande kommt, darüber gab es zu dieser Zeit drei Ansichten:

1. kann ein Carcinom von außen in das Venenlumen hineinwuchern unter Perforation der Venenwand; das Carcinom wuchert dann in dem Gefäß selbst weiter, nicht nur in der Richtung des Blutstroms, sondern auch in entgegengesetzter Richtung. Diese Anschauung vertrat besonders Broca<sup>3)</sup> und Sick.<sup>4)</sup>
2. Die Gefäßwandungen der Venen selbst können durch Uebergreifen eines Carcinoms krebsig degenerieren. Dieser Anschauung huldigten besonders Cruveilhier, Langenbeck.<sup>5)</sup> Frerichs, Sick u. a.
3. Die Krebsmasse kann sich im Inneren der Venen selbst aus dem Blut bilden. Diese Theorie war wohl, wie wir schon erörtert haben, die älteste und wurde besonders von Carswell aufgestellt. Die Krebsmassen wären dann entweder abzuleiten von einer innerhalb des flüssigen Blutes erfolgenden, massenhaften Bildung von Krebszellen, oder von Thrombosen, die, anstatt in Bindegewebe überzugehen oder zu zerfallen, eine Umbildung in Krebsmasse erfahren, eine Theorie, die besonders Velpeau verfocht. Spaeth kommt nun zu dem Resultat, daß, da er als erster Autor in der Neubildung im Inneren der Vene Stroma und blutführende Gefäße fand, die mit normalen, roten Blutkörperchen gefüllt waren, — die Massen im Inneren der Venen des Pfortadersystems in organischem Zusammenhang mit Gebilden außerhalb des Venenrohres stehen müßten.

Das Carcinom muß also von außen in das Venenlumen hineingewuchert sein.

<sup>1)</sup> Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen. 2. Aufl. Leipzig 1842, S. 293.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 35, 1866, S. 432. Dasselbst auch die Literatur über Venenkrebs bis zum Jahre 1866. Cfr. auch S. 240.

<sup>3)</sup> Mém. de l'Acad. de Méd., T. XVI, 1852, p. 603.

<sup>4)</sup> Beiträge zur Lehre vom Venenkrebs. Tübingen 1862.

<sup>5)</sup> Schmidt's Jahrb., 1840, Bd. 25, S. 99.

Eine größere Bedeutung wurde jedoch von einigen Autoren den in den Blutgefäßen kreisenden, farblosen Blutkörperchen bei der Krebsentwicklung zugesprochen, — zumal, seitdem die Lehre von der Entzündung und die Rolle, die die farblosen Blutkörperchen bei diesem Prozeß spielten, durch die Arbeiten Waller's<sup>1)</sup> und Cohnheim's<sup>2)</sup> klargelegt wurden.

Wie wir vorhin schon erörtert haben, nahm man zur Zeit der Blastemtheorie eine Entstehung des Carcinoms in den Venen auch aus dem fließenden Blute an. Die Cellularpathologie verlangte jedoch den Nachweis, von welchen zelligen Elementen des Blutes die Krebszellen ihren Ursprung hätten.

A. Classen<sup>3)</sup> in Rostock war nun der erste Autor, der die Bedeutung der farblosen Blutkörperchen für die Carcinomentwicklung zu erforschen suchte.

Classen untersuchte mikroskopisch genau den ganzen, wegen eines Epithelialcarcinoms exstirpierten Bulbus, der in einer leicht angesäuerten Chlorpalladiumlösung gehärtet worden war. Dabei wandte er hauptsächlich seine Aufmerksamkeit dem Inhalt der Gefäße zu, der nach Classen's Ansicht unverkennbar war durch die dunkle Randschicht weißer und die zentrale Säule roter zusammengeklebter Blutkörperchen. Die Wandungen größerer Scleralgefäße war durchsetzt von kleinen Zellen, die auf einen seitlichen Druck, unter dem sie gestanden hatten, schließen ließen: die nächste Schicht der außen auf dem Gefäße liegenden Zellen war der Form nach ganz den weißen Blutkörperchen im Inneren gleich. In der Regel hatten beide Arten Zellen verhältnismäßig große Kerne, scharf begrenzt gegen die Zellsubstanz. Je mehr die rundlichen Zellen, die peripherisch das Gefäß umlagerten, von diesem entfernt waren, desto größer erschienen sie im allgemeinen und wurden Krebszellen ähnlicher!

Die weißen Blutkörperchen drückten in Masse gegen die Gefäßwand, besonders an den Erweiterungsstellen der Gefäße.

Classen kommt nun bei seinen Untersuchungen zu folgendem Resultat:

1. daß dem Umsichgreifen eines Carcinoms reichliche Entwicklung von Blutgefäßen in der Nachbarschaft voraufgeht;
2. daß von den Blutgefäßen aus die Entwicklung der Krebszellen ihren Anfang nimmt;
3. daß das weitere Schicksal der Zellen wesentlich von den Bedingungen, welchen sie von seiten ihrer Umgebung ausgesetzt sind, abhängt, also nicht, oder doch nur unwesentlich von ihrer elterlichen Abstammung;
4. daß die destruierende Wirkung des Carcinoms zunächst darin begründet ist, daß die Zellen durch Wachstum oder Anschwellung die Gewebe auseinandersprengen, gerade, wie man mit aufquellenden Erbsen einen Schädel sprengt.

Classen will nun die Beobachtung „des kontinuierlichen Uebergangs“ von den kleinen Rundzellen im Bindegewebe bis zu den vorgeschrittenen Formen des Epithelialkrebses gemacht haben, wie schon

<sup>1)</sup> Philosoph. Magaz., 1846, Bd. 29, p. 271.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 40, p. 1 und Bd. 45, p. 333.

<sup>3)</sup> Ueber ein Canceroid der Cornea und Sclera, ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Carcinome. (Virchow's Archiv, Bd. 50, 1870, S. 56—79.)

vor ihm C. O. Weber u. a. Das Waldeyer'sche Reagens für Erkennung der Epithelialzellen, — der Verhornungsprozeß, — hat nur für spätere Stadien Geltung, aber nicht für die früheren Stadien.

Auch Klebs sah Uebergänge von einfach lymphoiden Zellen zu epithelialen beim Lippencancroid. Dabei beobachtete er aber immer eine scharfe Grenzlinie zwischen Bindegewebs- und Epithelialwucherung, und gerade auf diese Grenzlinie legte Waldeyer außerordentliches Gewicht. Jedoch wird diese Linie, wie Waldeyer selbst in seiner ersten Arbeit zugab, in späteren Stadien der Geschwulst unterbrochen, und dann ist es eben nach Classen unmöglich, ferner die Bindegewebs- von der Epithelialwucherung zu trennen.

Classen beruft sich auf die Beobachtung von Schüppel,<sup>1)</sup> welcher in der Milz alle Uebergänge von lymphkörperartigen Zellen in Krebszellen beobachtete. Classen ist nun der Meinung, daß alle Zellen in Form lymphoider Körperchen aus den Gefäßen ausgetreten wären. „Jedenfalls,“ sagt er, „fiel es bemerkenswert auf, daß die kleinsten, d. h. jüngsten Zellen wesentlich massenhaft dicht um die Gefäße angehäuft waren, namentlich in der Sclerotica, woselbst begreiflicherweise die dicht verfilzte, unnachgiebige Faserung ihrem Weiterücken hindernd entgegentrat, während in der Cornea das Wandern der Zellen viel leichter vorwärts gehen konnte. „Da ich nun,“ sagt er weiter, „auch im Inneren der Gefäße so abnorm viele weiße Blutkörperchen fand, die genau mit den Lymphkörperchen draußen übereinstimmten, zumal da beide durch verhältnismäßig deutliche, große Kerne ausgezeichnet waren, so liegt eine Identifizierung beider jedenfalls sehr nahe.“

Zu Köster's Theorie stellt sich Classen nicht in Gegensatz, da Köster auch unmittelbar am Carcinom Blutgefäße gesehen hat, die voll weißer Blutkörperchen steckten, andererseits will Classen in der Cornea, in der normalerweise keine Lymphgefäße vorhanden sind, ganz junge Krebszellen beobachtet haben.

Die Entstehung des Primärherdes stellt sich Classen nun folgendermaßen vor:

Auf einem, schon lange Zeit bestehenden, hyperämischen Boden entstehen massenhaft kleine Rundzellen, die höchstwahrscheinlich aus dem Gefäße ausgetreten sind, sie folgen zuerst den Blutgefäßen, lockern dann aber haufenweise die Maschen des Bindegewebsstromas, indem sie zu epithelialen Formen anwachsen. Zugleich vermehrt und verdickt sich die darüber liegende Decke nebst ihren drüsigen Fortsätzen durch Zellen, die mit jenen Rundzellen wohl auch einen gemeinschaftlichen Ursprung haben müssen und an geeigneter, nachgiebiger Stelle die Grenzschicht des Bindegewebes durchbrechen. Der Prozeß setzt sich fort durch kontinuierliche Neubildung von Blutgefäßen nebst sehr geringer Bindegewebsbildung, aber fortgesetzter Auffaserung des Mutterbodens, dessen Reste oft papillären Wucherungen gleichen.

Weshalb aber die Zellen nicht resorbiert oder weggespült werden, sondern auf ihrer langsamen Wanderung Zeit bekommen, zu großen, epithelialen Formen anzuwachsen, ist nach Classen noch unaufgeklärt. Ob die Atherose der Arterien oder die Verlang-

<sup>1)</sup> Zur Lehre von der Histogenese des Leberkrebses. Archiv d. Heilkunde, IX, 4.



nämlich Bildung von Epithelzapfen, die in die Nachbarteile eindringen können, — während die andere allein der pathologischen Entwicklung angehört und in einer Umwandlung andersartiger Elemente in epitheliale besteht, — also eine epitheliale Infektion darstellt. Er unterscheidet deshalb die einfachen (selten vorkommenden) canceroiden Epitheliome und die „infektiösen Epitheliome“.

Diese Infektionstheorie wurde weiter ausgebaut, besonders von W. Müller<sup>1)</sup> und R. Maier.<sup>2)</sup>

Allgemein nahmen diese Autoren, ebenso wie Klebs, an, daß unter Umständen die erste Neubildung von Krebszellen aus den präexistierenden Epithelzellen hervorgehen könne; so lange es dabei einfach bleibe, werde noch kein eigentlicher Krebs produziert, die Geschwulst bleibt dann auf dem Standpunkt eines einfachen, drüsigen oder papillären Epithelioms stehen.

Kommt nun noch ein zweites Moment, die sog. „epitheliale Infektion“ hinzu, dann entwickle sich erst die maligne Neubildung. Der Prozeß besteht darin, daß ein bisher noch „unbekanntes Virus“, welches in den Körper eingedrungen ist, die aus den Bindegewebs- oder Wander- oder lymphoiden Zellen in der Umgebung der Neubildung neu sich entwickelnden Zellen zu epithelialen umbildet, ganz gleich den aus den präexistierenden Epithelien hervorgegangenen.

Müller besonders verglich dieses hypothetische Virus, das solch eine Eigenschaft besitzen sollte, mit einem Spermatozoid, welches ein Ovulum zur Wucherung veranlaßt, nur daß es beim Carcinom Beziehungen zu den zelligen Elementen der Binde substanz, beim Epitheliom zu den epithelialen Gebilden habe!

Dieser Theorie kam eine Beobachtung von Friedreich<sup>3)</sup> zu statten, der bei einem Fötus von einer krebskranken Mutter krebsige Metastasen beobachtete. Die Mutter, welche sechs Tage nach der Geburt eines lebenden Kindes gestorben war, hatte ein Carcinoma hepatis mit sekundären Knoten in der Bauchhöhle, in der Struma und am Kniegelenk, und genau dieselben Organe waren auch beim Fötus erkrankt. Da nun die Lungen des Fötus von Metastasen frei waren, so konnte die Affektion des Fötus nur durch Kreisen des infektiösen Stoffes im Blute, ähnlich wie bei der Syphilis, hervorgerufen werden.

Auch Classen,<sup>4)</sup> dessen Theorie wir oben schon erörtert haben, hält die Epithelialzelle allein, nicht für das Gefährliche. „Warum“, fragt er, „entschließen sich diese normalen Bestandteile unseres Körpers plötzlich, regellos sich zu vermehren und ihre Umgebung in entzündliche Reaktion zu versetzen?“

Nur durch eine Infektion im Sinne von Virchow ist ein solcher Prozeß möglich.

Die „wandernden Zellen“ sind nach Classen gemäß seiner Theorie die Träger dieser Keimstoffe, und sekundär entsteht der Krebs durch den Reiz, welcher von jenen infizierenden Stoffen auf die normalen Gewebe ausgeübt wird, nicht durch eine rein parasitische Vermehrung jener wandernden Zellen.

<sup>1)</sup> Jenaische Zeitschr., Bd. 6, S. 461.

<sup>2)</sup> Lehrbuch der allgem. pathologischen Anatomie. Leipzig 1871.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 36, 166, p. 465.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 76.



und Uterus Sachs<sup>1)</sup> (Schüler Waldeyer's), für die Haut des Frosches Eberth,<sup>2)</sup> für die carcinomatöse Degeneration einer teratoiden Geschwulst Czerny,<sup>3)</sup> für das Gallertcarcinom der Brustdrüse Dautrelepont,<sup>4)</sup> für den Urachus C. E. E. Hoffmann,<sup>5)</sup> für die Conjunctiva außerdem H. Berthold<sup>6)</sup> und Manfredi,<sup>7)</sup> für das Colloidcarcinom des Magens Stradomsky<sup>8)</sup> etc.

Zunächst sucht Waldeyer die radikalen Gegner seiner Theorie zu widerlegen.

Zu diesem Zwecke greift er zuerst auf die Keimblättertheorie zurück, auf der sich ja bekanntlich die Epithelialtheorie aufbaute.

Remak hatte, wie wir gesehen haben (cfr. S. 225), drei Keimblätter scharf getrennt, während späterhin His nur zweierlei Keimanlagen unterschied, den Archiblast, dessen Elemente er auf die Eizelle, und den Parablast, dessen Ursprung er auf den weißen Dotter zurückführte.

Vom Archiblast stammen nach His alle Körpergewebe mit Ausnahme des Blutes, der Gefäße und der Binde-substanzen.

Waldeyer erkennt jedoch diese scharfe Trennung nicht an. „Wir können gegenwärtig nur sagen,“ erklärt Waldeyer, „daß sobald die erste Differenzierung der Furchungszellen und ihre Trennung in die blattförmigen Keimanlagen vollzogen ist, von da ab keine einzige genetische Vermischung der verschiedenen Zellformen und Zellarten mehr geschieht, und die Zellen einer bestimmten Art mit einer wunderbaren Zähigkeit den bei der ersten Differenzierung der Embryonalanlagen erhaltenen Charakter vererben und bewahren.“

„Es ist das,“ sagt Waldeyer, „ein Fundamentalsatz unserer modernen Histologie, der bis jetzt noch durch kein einziges, entgegenstehendes, sicher beobachtetes Faktum erschüttert worden ist.“

Durch die Forschungen von Goette<sup>9)</sup> und van Bambeke<sup>10)</sup> wurde die Remak-His'sche Keimblätterlehre modifiziert. Das erste und dritte Keimblatt gehören nahe zusammen; das Darmdrüsenblatt entwickelt sich durch einen Umschlag des oberen Keimblattes kontinuierlich aus diesem letzteren. Die Abkömmlinge beider Blätter können nach Waldeyer demnach als gleichwertige, epitheliale Bildungen angesehen werden. Aber trotzdem tritt im späteren Leben, wenn die Zellen einmal zu bestimmten Typen ausgeprägt sind, keine Vermischung der einzelnen Zellformen ein, d. h. man sieht niemals Pflasterepithel da auftreten, wo als typische Form Zylinderepithel liegt, und umgekehrt.

In den Keimblättern stecken die „Primitivkeime“ oder „Primitivgewebe“, von denen Waldeyer vier große Gruppen unterscheidet, nämlich Epithelien-, Nerven-, Muskel- und Binde-substanzgewebe.

Waldeyer sucht nun die Biologie der Epithelzelle, die er in

<sup>1)</sup> Die Entwicklung der Carcinome. I.-D. Breslau 1869.

<sup>2)</sup> Unters. z. normalen u. pathol. Anatomie d. Froschhaut. Leipzig 1869.

<sup>3)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. X, 1869.

<sup>4)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. XII, p. 551.

<sup>5)</sup> Archiv der Heilkunde, Bd. XI, 1870, S. 373.

<sup>6)</sup> Archiv für Ophthalm., 1869, II, p. 149.

<sup>7)</sup> Rivista clin. de Bologna, IX, 2, p. 35.

<sup>8)</sup> Grohe's Bericht für 1868.

<sup>9)</sup> Zentral-Bl. f. d. mediz. W., 1869, S. 404.

<sup>10)</sup> Developpement du pelobate brun. Mem. couronnés de l'Acad. belge, 1868.



seiner ersten Arbeit aus dem Jahre 1867 nur kurz gestreift hatte, (cfr. S. 237) genauer zu charakterisieren.

Abgesehen von den scharf ausgeprägten Formen, ist, nach Waldeyer, eine der charakteristischsten Eigenschaften der Epithelialzellen die, daß sie stets nur nebeneinander gelagert erscheinen, sich aber niemals miteinander verbinden, so daß eine Zelle mit der anderen durch einen Protoplasmafortsatz organisch verwüchse, im Gegensatz zu den Zellen der drei übrigen Primitivgewebe.

Die Epithelialzellen können wohl wie die Stachel- und Riffzellen mit ihren Fortsätzen wie die Bürsten ineinandergreifen, aber nie organisch verwachsen. Die Endothelien der Gefäße und der serösen Häute können aber bei Reizzuständen auswachsen und durch fibrilläre Fortsätze miteinander verschmelzen. Ferner führen echte Epithelien im Gegensatz zu dem Bindegewebe niemals Blut und Lymphgefäße, — haben auch keine Intercellularsubstanz, auf welchen Umstand Waldeyer zuerst die Aufmerksamkeit lenkte, als ein praktisches Unterscheidungsmittel bindegewebiger und epithelialer Elemente.

Die von den Epithelien gelieferten Zwischensubstanzen stellen sich, nach Waldeyer, sämtlich als „Basalausscheidungen“ oder „Kittsubstanzen“ (criment Ranvier) dar.

Die Epithelien metamorphosieren zu Horn-, Colloid- und Schleimsubstanz, — Umwandlungen, die bei den übrigen Körpergeweben auch nicht vorkommen.

Gegen die Entstehung der Krebszellen aus den Bindegewebskörperchen oder aus den Wanderzellen spricht, nach Waldeyer, auch noch eine Eigenschaft der Epithelzellen, die man bis dahin nur den Binde-substanzzellen zugesprochen hatte, d. h. die Fortpflanzung durch kontinuierliche Vermehrung, sei es auf dem Wege der endogenen Zellenzugung, der Sprossung oder Teilung.

Hatte man doch bis dahin nicht nur die Entstehung aller Neubildungen, sondern auch die des Eiters auf die Bindegewebszellen zurückgeführt.<sup>1)</sup>

Eine bedeutende Erschütterung erhielt diese Theorie durch die Waller-Cohnheim'sche Emigrationslehre und, wie so häufig, verlief man nun in das andere Extrem, nicht nur fast alle normalen Gewebe, sondern auch alle pathologischen Neubildungen von den farblosen Blutkörperchen herzuleiten.

Eine wichtige Stütze aber für die Behauptung, daß junge Epithelien nur aus präexistierenden Epithelien entstehen, bildete die Beobachtung des Regenerationsprozesses der Epithelien. Nicht nur durch die Untersuchungen Waldeyer's, sondern auch einer ganzen Reihe anderer Autoren, wie z. B. von Eberth und Wadsworth,<sup>2)</sup> Heiberg,<sup>3)</sup> Heller,<sup>4)</sup> F. A. Hoffmann,<sup>5)</sup> Lott<sup>6)</sup> u. a. ist fest-

<sup>1)</sup> Cfr. P. Sick (damals Assistent der Tübinger Klinik, später Arzt in Stuttgart): Zur Entwicklungsgeschichte von Krebs, Eiter und Sarkom. Virchow's Archiv, Bd. 31, p. 465. Sick gibt an, eine Entwicklung von Eiter aus Krebszellen beobachtet zu haben.

<sup>2)</sup> Die Regeneration des Hornhautepithels. Virchow's Archiv, Bd. 51, p. 361.

<sup>3)</sup> Ueber die Neubildung des Hornhautepithels. Stricker's Studien, Heft II, 1870.

<sup>4)</sup> Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Habilitationsschrift. Erlangen 1869.

<sup>5)</sup> Epithelneubildung auf der Cornea. Virchow's Archiv, Bd. 51, p. 373.

<sup>6)</sup> Ueber den feineren Bau und die Regeneration der Epithelien. Zentr.-Bl 1871, Nr. 37.

gestellt worden, daß die Regeneration von Epithelien immer nur vom Rande aus, von stehengebliebenen Epithelien durch Teilung oder Sprossung stattfindet! Auch die zu dieser Zeit schon bekannten Reverdin'schen Pfropfungen stützten die Waldeyer'sche Ansicht.

Gegen die Classen'sche Theorie, — Entstehung der Krebszellen aus farblosen Blutkörperchen, — führt Waldeyer die Beobachtung von v. Bisiadecki<sup>1)</sup> an, der zwischen den Epithelzellen der äußeren Haut oft viele Wanderkörperchen gesehen hatte. Auch Waldeyer untersuchte daraufhin alle Carcinome und hat diese Tatsache bestätigen können, — niemals aber hat er sich von dem Uebergang dieser Wanderkörperchen in Epithelzellen überzeugen können; beide Zellformen waren stets auf das deutlichste voneinander getrennt.

Infolge des Reizes, den die carcinomatösen Körper auf das vaskularisierte Stroma ausüben, wandern die farblosen Blutkörperchen wie bei der Entzündung aus und finden sich auch inmitten der Krebszellen; kleine Rundzellen, die den farblosen Blutkörperchen ähnlich sehen, beobachtet man immer in der Nähe der krebsig erkrankten Partien; dadurch wird der Anschein erweckt, als ob die Krebszelle selbst sich aus den amöboiden Körperchen entwickelte.

Aber die Wanderzellen wandern überall hin und sind leicht von den Krebszellen zu unterscheiden.

Dann bemühte sich Waldeyer, die Köster'sche Theorie, — Entstehung der Krebszellen aus den Endothelien der Lymphgefäße zu widerlegen.

Niemals ist es Waldeyer gelungen, bei Anwendung der Köster'schen Methode Bilder zu erhalten, welche zugunsten der Köster'schen Theorie gesprochen hätten.

Waldeyer sah vielmehr in der unmittelbaren Nähe von Krebskörpern ganz unversehrte Lymphgefäße mit schön ausgeprägtem Endothel.

Die Krebsmasse verhielt sich zu den Lymphräumen mehr wie eine „Injektionsmasse“, die sich von den Wandungen leicht ablösen ließ, wobei die die Wandungen auskleidenden Endothelien vollständig intakt geblieben waren.

Vielleicht ist Köster, nach Waldeyer, bei seinen Untersuchungen dadurch irre geführt worden, daß epitheliale Krebszellen schon sehr früh in die Lymphgefäße hineingeraten und in denselben weiter wuchern. Die Lymphbahnen sehen wie mit Krebsaft injiziert aus! Bei der Behandlung solcher injizierten Gefäße mit Silberlösung kann man dann leicht glauben, daß die innerhalb der Lymphbahnen gelegenen Krebszellen zu den Endothelzellen in näherer Beziehung ständen.

Aber auch abgesehen von diesen Täuschungen, denen man bei den mikroskopischen Untersuchungen oft ausgesetzt ist, bietet die lymphatische Entstehung des Krebses noch eine Menge anderer Schwierigkeiten.

„Wie kommt es denn,“ fragt Waldeyer, daß jedes Carcinom einer Schleimhaut oder der äußeren Haut immer von der Region des Epithels ausgeht? Weshalb nehmen alle Carcinome von Organen ihren Ursprung, welche echtes Epithel führen, während doch z. B.

<sup>1)</sup> Wiener akad. Sitz.-Berichte der mathem.-naturw. Klasse, Bd. 56, Abt. II.

die Lymphbahnen im Diaphragma, in den serösen Häuten usw. genau ebenso entwickelt sind wie in den ersteren? Wie kommt es, daß kein unbestrittener, durchaus sicherer Fall von primärem Krebs der Milz, der Lymphdrüsen, der Knochen oder Muskeln existiert? Warum sind ferner die Krebszapfen der Carcinome, der äußeren Haut Plattenepithelnester, warum führen die Krebse der Nieren Zellen, welche den Harnkanälchenepithelien täuschend ähnlich sehen, warum die vom Darmrohr ausgehenden Carcinome Zylinderzellen? Wie erklärt es sich endlich, daß, wenn ein Hornkörperkrebs nach der Leber metastasiert, er dort wieder mit Plattenepithelzellen auftritt, während ein vom Magen dahin verschleppter Krebs Zylinderzellen aufweist?

Die Antworten auf alle diese Fragen ergeben sich ungezwungen nur aus der Epithelialtheorie.

Eine Nachprüfung der Köster'schen Untersuchungen hatte auch zu dieser Zeit William H. Carmalt<sup>1)</sup> (New York), ein Mitarbeiter Waldeyer's, vorgenommen.

Carmalt schüttelte dünne Schnitte von ganz frisch exstirpierten Carcinomen in einer  $\frac{1}{2}$  proz. Silbernitratlösung aus, um zu sehen, ob etwa an den Wandungen der ausgeschüttelten Krebsröhren und Alveolen sich noch ein unverändertes Endothel nachweisen lasse oder nicht. Bei dieser Methode fallen die Krebszellen aus ihren Alveolen heraus, und die Silberlösung kann unmittelbar auf die Wandungen der letzteren einwirken.

Dabei sah nun Carmalt stets ein vollständig normales Endothelsilberbild auf den Wänden der Hohlräume, und die Endothelien waren in keiner Weise verändert.

Der Köster'schen Arbeit ist, nach Waldeyer, nur das Verdienst zuzuerkennen, daß durch dieselbe auf die schon so früh beginnende Ueberwucherung der Krebsmassen in die Lymphwege die Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Waldeyer kann diese Tatsache nur bestätigen. Er fand um die Drüsenacini herum schalenförmige Räume, welche als Lymphräume angesprochen werden müssen, so daß sogar mit einer gewissen Notwendigkeit die exzessiv wuchernden Epithelien in die Lymphbahnen übergehen müssen, und Waldeyer glaubt sogar, daß man erst dann von einer krebsigen Epithelgeschwulst sprechen kann, wenn die Epithelien in die Lymphbahnen überwuchern.

Die Classen'sche und die Köster'sche Theorie glaubte Waldeyer durch diese theoretischen und experimentellen Untersuchungen widerlegt zu haben.

Schwieriger gestaltete sich auch jetzt noch die schon so oft erörterte Frage, wie durch die Epitheltheorie die Metastasenfrage zu erklären wäre.

Die Anhänger der Infektionstheorie gingen den hier vorliegenden Schwierigkeiten allerdings aus dem Wege durch den Satz: „Der Charakter der Epithelien des Standortes bestimmt die Form der jedesmal sich entwickelnden Krebszellen, die dann ihren einmal erworbenen Charakter bei allen Metastasen beibehalten.“

Allein Waldeyer kann das hypothetisch angenommene Virus

<sup>1)</sup> Bemerkungen zur Lehre von der Entwicklung der Carcinome, nebst Beobachtungen über die spontane Bewegungsfähigkeit von Geschwulstzellen. Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 487.

nicht anerkennen. „Was für ein Agens ist das infizierende Virus? Woher stammt es?“, fragt Waldeyer. Auch kann man sich nicht vorstellen, wie dieses Virus auf die Form der sich neu entwickelnden Zellen Einfluß haben sollte. Wie soll man denn die epitheliale Infektion bei dem primären Krebs der Knochen und der Milz, die doch von den Anhängern dieser Theorie anerkannt werden, sich erklären?

Die Friedreich'sche Beobachtung (S. 254) ist, nach Waldeyer, nicht maßgebend, da über den Befund der Placenta nichts mitgeteilt worden ist.

Aber schwerer als alle theoretischen Bedenken spricht gegen die Infektionstheorie, nach Waldeyer, daß man tatsächlich keine schlagende Beobachtung von Entwicklung eines Carcinoms aus Wanderzellen oder gar fixen Bindegewebszellen anführen kann, eine Tatsache, die durch die verfeinerten Untersuchungen immer mehr bekräftigt wurde.

Sollten aber trotzdem genaue Beobachtungen vorliegen, daß auch vom Endothel resp. Bindegewebe aus krebsartige Tumoren sich entwickeln können, so müßte man sie von den Krebsen trennen und eine besondere Gruppe aufstellen, und Waldeyer schlägt für derartige Tumoren, wie sie z. B. Pagenstecher (cfr. S. 247) beschrieben hat, den Namen „Lymphangioma medullare seu cellulare“ vor.

Die Metastasen hatte Waldeyer, wie wir oben erörtert haben, durch embolische Vorgänge zu erklären versucht, und durch neue Tatsachen sucht Waldeyer nunmehr diese Behauptungen zu stützen.

Die sekundären Krebse stellen sich stets als kleinere oder größere, wohlabgegrenzte Tumoren dar und beweisen, nach Waldeyer, schon durch diesen Umstand, daß sie sich nicht aus dem Gewebe ihres Standortes entwickeln, sondern von überpflanzten Partikeln abstammen, die sich wie fremdartige, parasitäre Massen verhalten und ihr eigenes Wachstum haben; die Epithelien des Standortes nehmen nie an der Entwicklung teil.

Das Einzige, was sich neu entwickelt, ist, abgesehen vom Epithel, ein „kleinzelliges Granulationsgewebe“ um den Sekundärknoten herum; die feste Anhaftung der Sekundärknoten erklärt sich, nach Waldeyer, aus der Epitheltheorie. Zahlreiche Zapfen, die in die Tiefe gehen, vereinigen die Geschwulst mit ihrer Unterlage, wie mit Stiften.

Als sehr beweisend für diese Ueberpflanzung von Partikelchen, glaubt Waldeyer zwei Beobachtungen von J. Reincke<sup>1)</sup> anführen zu müssen, bei denen es sich um Krebsimpfung in Punktionskanälen handelte.

446 Für die Ueberpflanzung und weitere Ausbreitung der Krebsknoten wurde von Waldeyer auch noch eine Charaktereigenschaft der Epithelzelle herangezogen, die bis dahin noch wenig gekannt und beobachtet worden war, — nämlich die spontane Bewegungsfähigkeit der Carcinomzelle.

Die erste Beobachtung in dieser Beziehung stammt, soweit ich die Literatur übersehen kann, von Fr. A. Hoffmann,<sup>2)</sup> der eine träge Bewegung der Epithelien beobachten konnte, die aber nicht ausreicht, um längere Strecken zurückzulegen. Dann sah Heller,

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 51, 1870, S. 391.

<sup>2)</sup> Ueber Kontraktilitätsvorgänge im vorderen Epithel der Froschcornea. I.-D. Berlin 1868.

wie er in seiner oben zitierten Habilitationsschrift<sup>1)</sup> mitteilt, Bewegungen der Epithelzellen der Froschzunge auf dem Wärmtisch und eine Teilung von Kernkörperchen und Kernen.

Stricker<sup>2)</sup> machte dann darauf aufmerksam, daß derartige amöboide Bewegungen der Zellenteilung voraufzugehen pflegen.

Waldeyer ist es jedoch nie gelungen, auf dem Wärmtisch bei frisch exstirpierten Carcinomen die Teilungsvorgänge von Epithelzellen direkt zu beobachten, dagegen konnte er (S. 83) in zwei Fällen an den großen epithelialen Zellen der Krebszyylinder bei Brustdrüsenkrebsen, eine Zeitlang nach der Exstirpation, langsame und träge Formveränderungen konstatieren. Er untersuchte diese Zellen in dem bei der Exstirpation aufgefangenen und erwärmt gehaltenen Blute und glaubte beobachten zu können, daß die großen, epithelialen Zellen unter diesen Verhältnissen nicht so scharf konturiert aussehen, wie im abgestorbenen Zustand, vielmehr haben die jüngeren unter ihnen, die man an ihrem klaren, ganz durchscheinenden Protoplasma erkennt, unregelmäßige Figuren und zeigen Fortsätze, deren Form sich langsam ändert.

Genauer studierte diesen Vorgang Carmalt,<sup>3)</sup> indem er folgende Methode anwandte:

Bei der Exstirpation wurde gleich zu Anfang etwas Blut aufgefangen und in einem Reagensglase zur Gerinnung gebracht, — die austretenden Serumtropfen wurden als Zusatzflüssigkeit benutzt.

Kleine, mit dem erwärmten Messer von der auf Körpertemperatur erhaltenen Geschwulst abgeschabte Partikelchen wurden auf dem Stricker'schen erwärmbaren Objektische bei 40—42° C. untersucht.

Dabei konnte nun Carmalt die spontane Bewegung der zelligen Geschwulstelemente deutlich beobachten; eine Verwechslung mit farblosen Blutkörperchen, die man auch oft in lebhafter Bewegung sehen konnte, war dabei, nach Carmalt, vollständig ausgeschlossen.

Die Bewegung war ähnlich der der amöboiden Körperchen, indem die Geschwulstzellen nach und nach verschiedene Formen annehmen und kurze Fortsätze aussenden. Die Bewegungen der Epithelien sind viel träger als die der farblosen Blutzellen. Jedoch konnte Carmalt diese Bewegung nur bei vereinzelt liegenden Exemplaren, nie aber innerhalb eines großen Zellenhaufens beobachten.

Amöboide Bewegungen der Kernkörperchen der Epithelzellen beobachtete auch einige Zeit später Eimer.<sup>4)</sup>

An einem weit größeren Material (203 Fällen von Krebs), als ihm bis zum Jahre 1867 zur Verfügung stand, sucht nun Waldeyer durch genauere mikroskopische Untersuchung seine Theorie zu erhärten und seine früheren Mitteilungen zu ergänzen.

Er untersuchte zunächst Hautkrebse aller Art. Nach Waldeyer sind Cancroide, Epitheliome, Epithelialkrebs und Carcinom, wie wir oben gesehen haben, identische Begriffe. Auch das Lebert'sche „Ulcus rodens“ rechnet Waldeyer zu den flachen Hautkrebsen. Der Lupus ist wesentlich eine Granulationsneubildung, bei der die Epithelwucherung nur etwas Accidentelles darstellt, aber nicht selten sind Waldeyer bei Lupusknoten Stellen begegnet, wo

<sup>1)</sup> Cfr. S. 257.

<sup>2)</sup> Studien aus dem Institut für experimentelle Pathologie zu Wien, I, S. 1 (1870).

<sup>3)</sup> l. c. S. 259, p. 487. (Aus der Fischer'schen Klinik in Breslau.)

<sup>4)</sup> Archiv für mikroskopische Anatomie, 1875, p. 325.

das Rete Malpighi in höchst üppiger Wucherung begriffen war, — ja, wo sehr unregelmäßig geformte, verdächtig aussehende, große Auswüchse der Retezapfen weit in das lupöse Granulationsgewebe eingebettet waren; selbst kleine Epithelinseln fehlten nicht.

Waldeyer betrachtet deshalb den Lupus als eine verbindende Brücke zum „Carcinoma granulosum superficiale“.

Wie Thiersch, unterscheidet auch Waldeyer tiefe und flache Hautkrebse. Woher dieses verschiedene Wachstum kommt, ist ihm unbekannt.

Nur beim Ulcus rodens findet man eine sehr starke Entwicklung kleiner Granulationszellen in dem bindegewebigen Substrat des Krebses, z. B. in der Cutis, wodurch vielleicht die wuchernden Epithelien teils verhindert werden in die Tiefe zu dringen, teils mit den Granulationszellen ulcerativ abgestoßen werden.

Waldeyer hatte als eine besondere Form des Hautcarcinoms, das Hornkörpercarcinom — Carcinoma keratoides — aufgestellt, das sich besonders durch die von Lebert als „Globes épidermiques“<sup>1)</sup> bezeichnete Bildung größerer oder kleinerer, glänzender Kugeln auszeichnet. Ueber die Entstehungsweise dieser Gebilde wußte man bisher nichts.

Waldeyer beobachtete jedoch an geeigneten Präparaten, daß sie „Analoga der Hornschicht der Epidermis“ darstellen. Bei einem Lippencarcinom sah er von der Epidermis aus einen großen Krebskörper in die Tiefe ragen, der an seinem Ende fingerförmig verzweigt war. Bei einem solchen, von der Epidermis in die Cutis eindringenden Zapfen entsprachen die peripherischen Teile dem Rete Malpighi.

Das Zentrum des Zapfens geht direkt in die Hornschicht über; es liegen hier dieselben Verhältnisse wie etwa bei einer Talgdrüse vor, und dementsprechend sieht man auch das Zentrum des Krebskörpers von allen Seiten mit einer einen kleinen Spalt umgebenden Hornschicht ausgekleidet, welche allen Verzweigungen folgt. Dadurch wird es auch verständlich, warum die Hornkörper stets im Zentrum der Krebskörper sich bilden: sie repräsentieren stets den der Hornschicht entsprechenden Teil des Krebskörpers. Späterhin allerdings geht bei den meisten Krebskörpern durch über- und zwischenwucherndes Bindegewebe der Zusammenhang mit der Epidermis verloren.

Diese „konzentrischen Hornkörper“ bilden also einen wichtigen Beweis für die Herkunft der Krebskörper von der Epidermis.

Auch von anderen epidermoidalen Teilen der Cutis, z. B. von den Haarbälgen, konnte Waldeyer, ebenso wie schon frühere Beobachter, z. B. Führer,<sup>2)</sup> die Entstehung von Krebskörpern beobachten. Auch Carmalt<sup>3)</sup> konnte diese Beobachtungen an drei Präparaten aus der Breslauer chirurgischen Klinik bestätigen; — an einem Nasen- Lid- und Wangenhautkrebs konnte er den Zusammenhang der Krebskörper mit erweiterten, vielfach veränderten und gewunden verlaufenden Haarfollikeln nachweisen, die Vergrößerung des Haarbalgs durch Vermehrung der äußeren Epithelzellenschichten bildet den Beginn des Prozesses.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 137.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 206.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 481.

Auch von Talg- und Schweißdrüsen sah Waldeyer Carcinome entstehen.

Den gleichen Entwicklungsgang wie die Hautcarcinome nehmen nun auch die meisten vom Uterus, Vagina, Zunge, Zahnfleisch, Pharynx, Larynx, Oesophagus ausgehenden Carcinome.

Die Entwicklung der Krebszellen geht also, nach Waldeyer, stets von den präexistierenden, echten Epithelien des Organismus aus, während das Stroma auf die bindegewebigen Bestandteile zurückzuführen ist. Dabei versteht Waldeyer unter Epithelien alle Zellen, welche aus dem oberen oder unteren Keimblatte (Horn- und Darmdrüsenblatt Remak's), oder aus den von Waldeyer als Keimepithel benannten Gebilden, aus denen sich die Epithelien des Urogenitaltractus entwickeln, entstehen.

Der Beginn der Krebsentwicklung ist nach Waldeyer folgender:

Ein Bezirk von Epithelien des Rete Malpighi oder von Drüsenacinis beginnt durch Teilung sich zu vermehren und in das umgebende Bindegewebsstroma hineinzuwachsen. Dieser Vorgang kann sich auf verschiedene Art abspielen:

Von der papillentragenden Oberfläche senken sich lange Epithelzapfen in die interpapillären Räume des Papillarkörpers nach abwärts in das subepitheliale Bindegewebe hinein und beginnen dort in unregelmäßiger und schrankenloser Weise zu wachsen.

Bei den schlauch- oder traubenförmigen Drüsen vermehren sich zunächst die Epithelien. Die Drüsen vergrößern sich, verlieren ihr Lumen, und die Epithelien wuchern in das umgebende Bindegewebe auf dem Wege der Blut- und Lymphgefäße, die Bindegewebsbündel auseinanderdrängend. Aus den gewucherten Epithelzellen entstehen die „Krebskörper“, also hängen sie, nach Waldeyer, mit den präexistierenden Epithelien zusammen.

Das weitere Wachstum des Krebses geschieht nun aus sich selbst heraus! Von jedem einmal gebildeten Krebszapfen kann eine neue Wucherung ausgehen, so daß jeder frisch entstandene Krebsherd später aus sich selbst weiter zu wachsen imstande ist. Dieser Vorgang ist von einer enormen Wichtigkeit für die Krebspathologie; denn dadurch wird das schnelle Wachstum und die Selbständigkeit des kleinsten Herdes, der dann wie ein Parasit wirkt, erklärt. Greift z. B., nach Waldeyer, ein Hautkrebs auf die Mundschleimhaut über, so wuchern die Epithelien des Mundes nicht, sondern werden verdrängt und degenerieren.

Wir müssen hier noch einmal die Wichtigkeit dieser Lehre betonen, im Gegensatze zu den bisherigen Anschauungen, daß das Wachstum des Krebses dadurch zustande käme, daß das Körpergewebe zu Krebsgewebe sich umwandle.

Charakteristisch für die Krebskörper ist die Vermehrung der Krebszellen durch zahlreiche Seitensprossen, mehrfache Kerne oder bisquitförmig umschnürte Kerne. Das Stroma bildet sich, wie wir schon oben (S. 238) gesehen haben, nach Waldeyer, aus dem vorhandenen Bindegewebe, zum Teil infolge des Reizes als Neubildung durch Ansammlung von Granulationszellen.

Ein zweites, großes Entwicklungsgebiet krebsiger Tumoren geht von den mit Zylinderepithel bekleideten Organen aus; hierher gehören die Carcinome des Magens, Darmtractus und besonders die des Rectums







und stinkenden Geschwüre. Die Krebskörper verhalten sich dabei nach den Untersuchungen Waldeyer's passiv.

Auch die Krebskörper erleiden Metamorphosen.

Der seltene Vorgang, daß das Stroma narbig schrumpft und zu einer fast vollständigen Verödung der eingeschlossenen Krebskörper führt, stellt nach Waldeyer bei dieser Art von Carcinom, — die als *Carcinoma atrophicans Cruveilhier*, wie wir gesehen haben, schon lange bekannt war, eine Art von Spontanheilung vor, auf die schon Virchow<sup>1)</sup> in seiner ersten Krebsarbeit hingewiesen hatte.

Aber Waldeyer ist in dieser Beziehung Pessimist; denn im Zentrum der Geschwulst tritt wohl eine Heilung ein, aber an der Peripherie wuchert der Tumor weiter.

Die verschiedenen Metamorphosen, die die Krebskörper erleiden können, haben wir schon an einer anderen Stelle (cfr. S. 155), bei Besprechung der Blastemtheorie, erörtert. Auch diese Prozesse suchte nun Waldeyer auf Grund seiner Theorie näher zu ergründen, wie weit sie für den Krebs charakteristisch sind.

Die Verhornung der Krebskörper, die zu der Bezeichnung „*Carcinoma keratoides*“ führte, hat nach Waldeyer für Krebs nichts Charakteristisches, da diese Metamorphose auch bei den Epidermiszellen alter Geschwüre, besonders am Rande beobachtet wird. Die fettige Degeneration der Krebszellen gab bekanntlich Veranlassung zu der Aufstellung des „*Carcinoma reticulare*“. — Die braune Pigmentierung beim „*Carcinoma melanot. alveolare*“ und die Krebse mit Sandkörnern (*Carcinoma arenaceum Ackermann*) gaben, ihres seltenen Vorkommens wegen, weiter keine Veranlassung, vom cellularpathologischen Standpunkt aus genauere Untersuchungen vorzunehmen.

Wichtiger und charakteristischer ist die Colloidentartung der Krebskörper, die, wie wir gesehen haben, von jeher den Krebsforschern Schwierigkeit bereitet hatte.

Das „*Carcinoma alveolare gelatinos*“. (Otto, Laënnec), das „*Siphonoma*“ und das „*Cylindroma*“, das wir noch an einer anderen Stelle erörtern werden, gehören nach Waldeyer zu dieser Gruppe.

Statt der Krebskörper findet man, nach Waldeyer, gequollene Massen, wie Sagokörner. Chemisch ist die Substanz dem Schleim des Standortes verwandt.

Woher sie stammt, weiß Waldeyer allerdings auch nicht anzugeben; er glaubt, die Colloidentartung auf eine direkte Umwandlung des Protoplasma der Krebszellen zurückführen zu können, wobei die Kerne aber am längsten erhalten bleiben.

Aber das Colloid als ein Sekretionsprodukt der Krebszellen aufzufassen (cfr. S. 245), ist nach Waldeyer ganz unbegründet, da man häufig auf Krebszellen stößt, deren periphere Teile bereits stark aufgequollen sind und eine gewisse Transparenz zeigen, während ein zentraler Rest des Protoplasma mit dem Kerne noch unverändert erscheint.

Eine andere Form des Krebses bietet oft für die Diagnose große Schwierigkeiten, insofern als der Tumor zum großen Teil aus Granulationsgewebe besteht, während die Basis erst die Krebskörper enthält. Dieser Tumor, das sog. „*Carcinoma villosus s. papillare*“ (Zotten-

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I, S. 192.

krebs, Blumenkohlgewächs), hatte auch schon in früheren Zeiten zu vielen Erörterungen Veranlassung gegeben (cfr. S. 184).

Schon Gerlach hatte behauptet, daß sich zuerst die Zotten bilden, und daß dann erst die krebsige Ablagerung erfolgt. Er hatte, wie wir gesehen haben, diesem Tumor eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartiger Geschwulst gegeben.

Auch Waldeyer mußte dieser Geschwulst seine Aufmerksamkeit widmen. Er fand, daß die Papillen (Larynx, Pharynx, Port. vag.) zuerst über das Normale wachsen, es besteht eine beträchtliche Vascularisation und Granulation. Zwischen und über den langen, zottigen Bildungen liegen enorme Epithelmassen aufgespeichert; die oberflächlichen werden oft abgestoßen, an der Basis aber wachsen die Krebskörper weiter.

Ebenso untersuchte Waldeyer den früher für die Diagnose so wichtig gehaltenen Krebsstoff, dessen diagnostische Bedeutung Waldeyer nicht unterschätzte. Dieser Saft besteht nach Waldeyer aus Krebszellen und einer geringen Menge dem Blutserum vergleichbaren Flüssigkeit, in welcher die Krebszellen suspendiert werden. Die Flüssigkeit fehlt oft, und der Krebsstoff entleert sich auf Druck in Form comedoähnlicher Pfröpfe.

Waldeyer teilte die Geschwülste in zwei große Gruppen ein:

1. in bindegewebige (desmoide) Tumoren,
2. in epitheliale Tumoren.

Zu den ersteren rechnete er die Fibrome, Melanome, Myxome, Enchondrome, Odontome, Gliome, Psammome und Sarkome.

Die epithelialen Tumoren teilte er ein:

A. in superfizielle Epitheliome (dem Typus der Deckepithelien entsprechend),

1. flaches, einfaches Epitheliom (Schwiele),
2. Clavus,
3. Epithelioma diffusum superficiale (Ichthyosis),
4. Epithelioma papillare (Cornu cutaneum, Warzen).

B. Tiefliegende oder parenchymatöse Epitheliome, nach der Struktur sezernierender Drüsen gebaut.

Die epithelialen Massen sind in die Tiefe eines vascularisierten Bindegewebes eingebettet, welches die Epithelhaufen allseitig umhüllt.

1. Trichoma (Naevi pilosi),
2. Adenoma (sudoriparum, sebaceum, hepaticum, renale etc.),
3. Struma (pituitaria, thyreoidalis, renalis etc.),
4. Kystoma.

Alle die eben aufgezählten epithelialen Tumoren sind nach dem Typus von normalem Gewebe gebaut (die Epithelmassen bilden neue Haarbälge oder gleichmäßige acinöse Körper oder Drüsen), anders aber verhält sich die fünfte Gruppe der parenchymatösen Epitheliome, zu der Waldeyer das Carcinom rechnet. Hier handelt es sich, wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, nach Waldeyer um eine atypische, epitheliale Neubildung.

Dann geht Waldeyer noch kurz auf den Unterschied zwischen Sarkom und Carcinom ein.

Das Sarkom definierte er als eine atypische, schrankenlose Bindegewebsneubildung.

Das Sarkom ist mehr umschrieben, das Carcinom infiltriert. Anatomisch weist das Sarkom eine einfache, histoide Zusammen-

setzung auf, beim Carcinom hingegen finden wir ein wirkliches Strukturverhältnis. Nur das von Billroth beschriebene „Sarcoma alveolare“ zeigt einen dem Carcinom ähnlichen Bau. Aber beim Carcinom verhalten sich Gerüst und Krebszellen wie die Balken und Mauersteine eines Fachwerks, während beim Sarcoma alveolare die Zellen innerhalb der alveolären Haufen untereinander durch Fortsätze vielfach verwebt sind. Zwischen dem Gerüst und dem Inhalt besteht eine Homogenität.

Auch klinisch unterscheidet sich das Sarkom vom Carcinom durch das schnelle Wachstum, den großen Umfang und die lokalen Rezidive, das Sarkom hält sich mehr an die Blutbahnen, während das Carcinom mehr auf lymphatischem Wege sich ausbreitet.

Schließlich sucht Waldeyer auch noch die Malignität der Carcinome durch die Epitheltheorie zu erklären. Die Malignität äußert sich bekanntlich

1. in der lokalen Zerstörung,
2. in Rezidiven,
3. in Metastasen,
4. in der Kachexie.

Die lokalen Zerstörungen geschehen durch degenerative Prozesse; da die Epithelzellen vergängliche Gebilde sind, so zerfallen z. B. die Drüsenzellen zur Bildung von Sekreten.

Die Rezidive entstehen infolge frühzeitiger Erkrankung der Lymphbahnen. Bei der Operation werden Epithelzellen wieder in die frische Wunde hineingebracht.

Die Epithelzellen verhalten sich nach Waldeyer wie selbständige Parasiten; überall, wo Epithelzellen einen günstigen Boden finden und vascularisierte Gewebe als Substrat antreffen, können sie sich ansiedeln und ihre Sonderexistenz weiterführen.

Die Metastasen finden, wie wir schon erörtert haben, nach Waldeyer nur auf embolischem Wege statt, indem keimfähige junge Zellen durch die abführenden Gefäße verschleppt werden. Genauere Untersuchungen über diese Ansichten Waldeyer's hat B. Schillert<sup>1)</sup> gemacht.

Die Kachexie führt Waldeyer auf die Resorption von Detritusmassen zurück.

Das Aussehen kann oft noch ein gutes sein, trotzdem der Patient bereits an Carcinom erkrankt ist, und Waldeyer beruft sich in dieser Beziehung auf die Beobachtungen von H. Klotz.<sup>2)</sup>

Die Waldeyer'sche Theorie hat, wie wir gesehen haben, versucht, die Entstehung des Carcinoms vom histogenetischen Standpunkte aus zu erforschen.

Die exakten Untersuchungen Waldeyer's und seine klare Darstellung der Verhältnisse haben nicht verfehlt, auf alle Krebsforscher einen tiefen und nachhaltigen Eindruck zu machen; nichtsdestoweniger fand die Epitheltheorie doch nicht bei allen Autoren ungeteilten Beifall. Auch hier, wie bei allen bisher erörterten Theorien, finden wir Anhänger und Gegner. Es fehlte noch ein „Etwas“, was trotz aller Bemühungen Waldeyer's nicht gefunden worden ist.

<sup>1)</sup> Ueber die Bedingungen der Metastasenbildung und über infektiöse Lipome. I.-D. Breslau 1870.

<sup>2)</sup> *Carcinomatosa gravidar. et lactantium.* I.-D. Halle 1869.







**Cylindroma.** Als auffälligste Elemente beobachtete Billroth glashelle und vollkommen strukturlose Blasen. Die Schläuche und kaktusartigen Vegetationen können sehr groß werden und entstehen durch Gemmifikation der Kugeln. Das Charakteristische dieser Neubildung besteht also, nach Billroth, darin, daß ein System aus Zellen zusammengesetzter Zylinder eingelagert ist in ein Balkennetz eigentümlich glasheller Zylinder mit kolbigen Auswüchsen, welche für die kleineren Abteilungen der Geschwulst die Stelle des feinsten Bindegewebsnetzes darstellen. Diese hyalinen Zylinder sind nach Billroth strukturloses Bindegewebe, das als Scheide die Gefäße umgibt und eine Art Stroma liefert.

Billroth identifizierte damals gleich diesen von ihm als Cylindroma bezeichneten Tumor mit der Meckel'schen „Schlauchknorpelgeschwulst“ und erkannte Meckel die Priorität zu.

Die Entstehung dieser eigentümlichen Gebilde bei dem Cylindroma erklärte R. Volkmann,<sup>1)</sup> der die Bezeichnung Cylindrom akzeptierte, nun folgendermaßen:

An irgend einer Stelle vergrößern sich die präexistierenden Gewebszellen zu großen, durchsichtigen Blasen, von welchen ein Teil nach Untergang des Kerns als sterile Gebilde persistiert, während ein anderer sich durch seitliche Ausstülpungen in Systeme von Schläuchen verwandelt, die im Zentrum der alten Zelle miteinander zusammenhängen. Vom alten Zellkern aus erfolgt in diesen Schläuchen eine starke, endogene Zellwucherung, die Schläuche werden voll von kleinen Zellen. Auf diese Weise entsteht durch den Gegensatz zwischen den angefüllten dunkleren Schläuchen einerseits, und den hyalinen Formen andererseits, ein eigentümlich drüsenartiger Habitus. Nach Volkmann sind die hyalinen Zylinder also hohl.

Der Unterschied zwischen Stroma und Eingelagertem ist nur ein scheinbarer.

Die Geschwulst kann, nach Volkmann, leicht mit dem Cancroid, oder auch mit einem Enchondrom verwechselt werden. Und in der Tat hatte Virchow<sup>2)</sup> die von ihm beschriebenen, vom Clivus ausgehenden Knorpelauswüchse, welche er als „Enchondrosis proliferans“ bezeichnete, mit dem Cylindroma für identisch erklärt. Nach Virchow spielt sich dabei der Prozeß folgendermaßen ab:

Von einem alten Zellkern bildet sich innerhalb einer Knorpelzelle eine helle Blase (Physalide). Diese drängt den blassen, körnigen Zellinhalt zur Seite, welcher nun um sie eine matte, ringförmige Zone bildet. Oft erreicht dieselbe Blase die äußere Zellwand, so daß jene Zone nur halbmondförmig ist. In dieser Zone liegen ein oder mehrere Kerne, welche von der wachsenden Blase auch nach außen gedrängt werden.

Volkmann jedoch bestritt die Identität dieser beiden Neubildungen.

F. Steudener<sup>3)</sup> gibt eine andere Erklärung für die Entstehung dieser Physaliden. Volkmann hatte zuerst auf eigentümliche,

<sup>1)</sup> Ein neuer Fall von Zylindergeschwulst. Virchow's Archiv, Bd. 12, 1857, p. 293. (Cfr. auch v. Gräfe (Archiv f. Ophthalmologie, Bd. I, S. 413).

<sup>2)</sup> Ueber die Entwicklung des Schädelgrundes in gesundem und krankem Zustande. Berlin 1857, p. 54.

<sup>3)</sup> Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 4, 1868, S. 188.



invaginierte Zellformen aufmerksam gemacht, die er in einem Falle von multiplen Carcinomen in den Lymphdrüsen fand.

Auch Steudener konnte diese Zellformen in einem Lebercarcinom beobachten. Einzelne Zellen sahen aus, als ob sie Tochterzellen enthielten, aber in Wirklichkeit handelte es sich um kleinere Zellen, die sich in die größeren hineingedrückt hatten. Steudener konnte die kleineren Zellen durch Bewegung des Deckgläschens aus ihrer Lage bringen und es entstand dann ein Hohlraum. Ein Platzen des Hohlraumes konnte nie beobachtet werden.

Auch die sog. Physaliden bilden sich — nach Steudener — infolge von Zellinvagination, die dadurch entsteht, daß die Zellen durch das schnelle Wachstum des in eine starke Kapsel eingeschlossenen Tumors, unter einen hohen Druck kommen.

Ähnliche Zellen hatte Virchow schon im Jahre 1851 (Archiv III, Taf. I, Fig. 8) beim Epithel der Harnblase und der Uretheren beschrieben, welches Henle als Uebergangsepithel bezeichnete.

Nachdem jedoch Förster<sup>1)</sup> und Rudolf Maier<sup>2)</sup> das Cylindrom für eine destruierende Papillargeschwulst erklärt hatten, ließ auch Billroth<sup>3)</sup> die Bezeichnung Cylindrom fallen und betrachtete ebenso wie diese Autoren den Tumor als papilläre Wucherungen von Schleimgewebe, auf Grund der Untersuchungen E. Wagner's,<sup>4)</sup> der, wie wir gesehen haben, zuerst die Schleimmetamorphose des Zylinderkrebses beschrieben hatte. Die hyalinen Zylinder und Kolben sah Billroth als papilläre Wucherungen an.

Nichtsdestoweniger ließen die Autoren diesen Tumor auch fernerhin als selbständige, von den Carcinomen zu trennende Neubildung bestehen. Man erfand nur einen anderen Namen für diese Tumormform. So bezeichnete z. B. Friedreich<sup>5)</sup> das Billroth'sche Cylindrom als „Schlauchsarkom“.

Auch die Vertreter der bisher erörterten Theorien mußten zu der Frage Stellung nehmen, aus welchen Gebilden sich eigentlich dieses sogenannte Cylindrom entwickle.

Die Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie leiteten den Ausgangspunkt der Geschwulst vom Bindegewebe her. Dieser Ansicht waren z. B. Förster,<sup>6)</sup> Tommasi,<sup>7)</sup> Friedreich,<sup>8)</sup> A. Böttcher<sup>9)</sup> (Dorpat) u. a.

Thiersch hielt das Cylindroma für das Produkt einer sekundären Veränderung von Geschwülsten infolge einer hyalinen oder Schleimmetamorphose, er betrachtete das Cylindroma nicht als eine selbständige Geschwulst und bezeichnete es als eine „hyaline Degeneration“.

Köster<sup>10)</sup> und die Anhänger der Endotheltheorie<sup>11)</sup> leiteten das

<sup>1)</sup> Atlas der pathologischen Histologie, 1856, Taf. 28, Fig. 4.

<sup>2)</sup> Beitrag zur Cylindromfrage. Virchow's Archiv, Bd. 14, 1858, p. 270.

<sup>3)</sup> Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchow's Archiv, Bd. 17, 1859, p. 357.

<sup>4)</sup> Archiv d. Heilkunde, Bd. I, 2, p. 157.

<sup>5)</sup> Zur Kasuistik der Neubildungen. Virchow's Archiv, Bd. 27, p. 375 und Bd. 30, 1864, p. 474.

<sup>6)</sup> l. c.

<sup>7)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 31, p. 111.

<sup>8)</sup> ibidem Bd. 27, p. 375.

<sup>9)</sup> ibidem Bd. 38, p. 400.

<sup>10)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 40, p. 468.

<sup>11)</sup> Cfr. auch Camilla Golgi: Sulla struttura e sullo sviluppo degli Psammomi. Pavia 1869.

Cylindrom von den Lymphgefäßendothelien her und betrachteten es als ein „Schleimcancroid“, entstanden infolge einer sekundären, hyalinen Metamorphose, welche die Zellenbalken eines Cancroids der Lymphgefäße erfahren.

Steudener<sup>1)</sup> leitete die Entstehung des Cylindroms von den Kapillarkernen und Gussenbauer<sup>2)</sup> von den Wandelementen der Blutgefäße, den glatten Muskelfasern und den Bindegewebskörperchen her.

Für einen primären Epithelialkrebs, aus den Elementen der Blutgefäßwände entstehend, hielt Vajda<sup>3)</sup> das Cylindrom und E. Neumann für ein Sarkom, identisch mit dem von Billroth beschriebenen alveolären Sarkom.<sup>4)</sup>

Auch Waldeyer<sup>5)</sup> suchte vom Standpunkt der Epithelialtheorie das Cylindrom in der Onkologie unterzubringen. Wir haben schon oben erörtert, daß Waldeyer das Cylindrom und das Carcinoma alveolare gelatinosum als eine Colloidentartung auffaßte.

Das Cylindroma nimmt nach Waldeyer seinen Ausgangspunkt vom Perithel. Unter dieser Bezeichnung verstand Waldeyer die Zellen, die der Gefäßwand aufliegen, und mit der sie mehr oder minder fest verbunden sind. Oft bilden sie recht große, dunkel-körnige, kernhaltige Protoplasmakörper mit zahlreichen, feinen Fortsätzen. Nach Waldeyer bilden diese Zellen die äußerste Schicht der Adventitia.

Von diesen Zellen gehen nun eigentümliche Geschwulstformen aus, — weiche, markige Neoplasmen, die wesentlich aus einem Gefäßplexus zusammengesetzt sind, dessen einzelne Gefäße eine dicke, epithelhaltige Zellhülle haben und wie starke, anastomosierende Zellhüllen sich ausnehmen.

Die Perithelzellen gehören nach Waldeyer zu den Binde-substanzzellen. Waldeyer bezeichnete von diesen Zellen ausgehende Geschwülste als plexiforme Angiosarkome.

Sehr eingehend beschäftigte sich dann mit dem Cylindrom und seiner Stellung in der Onkologie Hubert Sattler.<sup>6)</sup>

Sattler machte seine Untersuchungen an einem Tumor der Tränendrüse, der von O. Becker extirpiert und als Adenoid<sup>7)</sup> beschrieben worden war. Der Tumor rezidierte sehr oft, und Sattler konnte auch die rezidierten Tumoren mikroskopisch genauer untersuchen. Die Geschwulst hatte einen alveolären Bau mit sagoähnlichem Inhalt, der wie Gallertklümpchen auseinanderfiel.

Mikroskopisch bestand dieser Inhalt aus kugligen oder mehr zylindrischen Körpern, von glatten Zellen mosaikartig umgeben und durch zellige Balken voneinander getrennt.

Auch flaschenförmige Gebilde von enormer, 0.5—1.2 mm betragender Länge, die sich in starker Kalilösung auflösten, fanden sich in den Präparaten.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 42, p. 38.

<sup>2)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 14, p. 563.

<sup>3)</sup> Zentralblatt f. d. mediz. Wissensch., 1873, Nr. 25.

<sup>4)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 11, Archiv d. Heilkunde, IX, p. 480.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 55, 1872, S. 131.

<sup>6)</sup> Ueber die sog. Cylindrome und deren Stellung im onkologischen System. (Billroth gewidmet.) 100 S. 4<sup>o</sup> mit 5 Kupfertafeln. Berlin 1874.

<sup>7)</sup> Wiener med. Jahrb. 1867.

Im Inneren der hyalinen Kugeln fand Sattler eine oder mehrere rundliche Zellen mit stark granuliertem Protoplasma und 2—3 Kernen.

Manche Zellen enthielten Vakuolen, wobei der Kern zur Seite geschoben wurde und die Zelle zuweilen die Form eines Siegelringes (Physalide) bekam. Die Belegzellen an den Zylindern waren oft spindelartig.

Es handelte sich hier, nach Sattler, um eine hyaline Degeneration der Gefäße. Als Endresultat dieses Prozesses erscheint ein System verästeter und untereinander anastomosierender hyaliner Balken.

Die Entstehung des Cylindroms leitet Sattler von den Adventitiazellen und den Bindegewebskörperchen her. Die Degeneration beginnt mit einer Anschwellung des Kerns, der seine Granulation verliert und einen gewissen Glanz bekommt.

Das Cylindrom nimmt nach Sattler eine besondere Stellung in der Onkologie ein. Es zeichnet sich dadurch aus, daß die Zellkerne ziemlich klein sind; das Protoplasma ist nur spärlich vorhanden, die einzelnen Elemente liegen sehr eng und unmittelbar zu kleineren oder größeren, zum Teil sehr umfangreichen Aggregaten aneinandergereiht.

Das Charakteristische dieser Geschwulst bilden aber die schon oft erwähnten, hyalinen, zylindrischen Gebilde, über deren Bedeutung die Meinungen der Autoren sehr auseinandergingen.

Busch<sup>1)</sup> hatte die glashellen Körper als Hohlgebilde mit doppelt konturierter Wand angesehen, eingebettet in eine Masse von Lymphkörperchen.

Meckel<sup>2)</sup> erklärte sie für Schläuche, die aus Zellen hervorgegangen wären.

Billroth<sup>3)</sup> erkannte sie zuerst, wie wir schon oben gesehen haben, als solide Gebilde. — als papilläre Wucherungen eines eigentümlichen, strukturlosen Bindegewebes (Schleimgewebe!). Zunächst war er der Ansicht, daß sie selbständig aus dem Bindegewebe entstehen, später aber glaubte er ihre Entwicklung aus Sekretionszellen, die dem Bindegewebe angehören, annehmen zu müssen.

Derselben Ansicht waren auch Förster und R. Maier.<sup>4)</sup> Einige französische Autoren, z. B. Ordonez,<sup>5)</sup> hielten diese Gebilde, ebenso wie Thiersch, für „Parasiten pflanzlicher Natur“.

Grohe<sup>6)</sup> hielt die Gebilde für eine verdichtete Gallertmasse, die zum Teil aus dem Zerfall der Zellen, zum Teil aus der schleimigen Erweichung des Stromas herrühre.

Sattler ist derselben Ansicht, wie Köster, der die hyalinen Massen als ein Produkt der hyalinen Degeneration von Zellen ansah. Es handelt sich nach Sattler um eine vom Kern ausgehende Zellenmetamorphose, welche als eine besondere, herdweise auftretende Nutritionsanomalie betrachtet werden muß.

Die hyalinen Scheiden der Gefäße entstehen nun nach Sattler in derselben Weise, wie die hyalinen Zylinder.

<sup>1)</sup> Chirurgischer Beobacht. Berlin 1854.

<sup>2)</sup> Charité-Annalen, 1856, 1. Heft.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 17, 1859, p. 365.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 14, p. 270.

<sup>5)</sup> Gazette médicale de Paris (zitiert nach Sattler).

<sup>6)</sup> Bardeleben's Lehrbuch, Bd. I, p. 508.

Ihrer Bildung geht stets eine Wucherung der Adventitiazellen, die zur Herstellung eines mehr oder weniger mächtigen Zellenmantels führt, voraus.

Solche Zellenmäntel kommen erst zur völligen Entwicklung, wenn das Bindegewebsstroma innerhalb eines größeren Alveolus bereits geschwunden ist, und die Gefäße frei zwischen die den Alveolus erfüllenden Zellenmassen hineinragen. Die Zellen des Mantels verfallen dann der Umwandlung in eine hyaline Masse, die weiter aufquillt und sich so zu jenen mächtigen Hüllen entwickelt.

Das eigenartige klinische Bild des Cylindroms äußert sich, nach Sattler, darin, daß es hauptsächlich seinen Sitz in der Orbita hat, daß es keine Lymphdrüsenaffektion, keine Kachexie hervorruft, aber schnelle Rezidive.

Diese klinischen Erscheinungen machten die Stellung des Cylindroms in der Onkologie zu einer schwer zu lösenden Aufgabe.

Einige Autoren hielten es, wie wir gesehen haben, für ein Cancroid, manche wieder für ein Sarkom, andere für ein Endotheliom.

Sattler neigt sich mehr der Ansicht E. Neumann's (cfr. S. 274) zu, der das Cylindrom mehr als Psammosarkom und als Uebergangsbrücke zu den Carcinomen ansah.

Sattler schlug deshalb für das Cylindrom die Bezeichnung *Sarcoma carcinomatosum* vor.<sup>1)</sup>

Eine andere Geschwulstform, nämlich das

### **Molluscum contagiosum,**

das bisher gleichfalls als echter Krebs angesehen worden war, wurde um diese Zeit von R. Virchow<sup>2)</sup> klassifiziert.

Der Name Molluscum stammt, wie Virchow<sup>3)</sup> nachgewiesen hat, von Plenck<sup>4)</sup> her, der eine *Verruca carnea seu mollusca* und *Verruca madida seu myrmecium* unterschied, und nicht, wie allgemein angenommen wurde, von Chr. Fr. Ludwig,<sup>5)</sup> der gleichfalls im Sinne Plenck's die Bezeichnung Molluscum in adjektivischem Sinne gebraucht hat.

„Corpus tectum est verrucis mollibus sive molluscis et madidis sive myrmeciis.“

Das Substantiv Molluscum ist zuerst von Batemann<sup>6)</sup> angewendet worden, der unter dem gemeinsamen Namen Molluscum neben der Plenck'schen *Verruca mollusca* noch ein bis dahin unbekanntes Gebilde als „Molluscum contagiosum“ beschrieb und abbildete. Von den späteren Autoren wurden beide Tumoren miteinander verwechselt, und erst Virchow trennte beide scharf, indem er ein „Fibroma molluscum“ und ein „Epithelioma molluscum“, welches er mit dem Molluscum contagiosum für identisch erklärte, voneinander schied.

Er betrachtete den letzteren Tumor als eine epidermoidale Bildung, die von den Haarfollikeln ausgeht, und dem Atherom nahe steht.

<sup>1)</sup> Ueber die weiteren Schicksale der Cylindromfrage bis zur Gegenwart. Cfr. den Artikel von Birsch-Hirschfeld in Eulenburg's Real-Enzyklopädie, 3. Aufl., Bd. V, S. 249.

<sup>2)</sup> Ueber Molluscum contagiosum. Virchow's Archiv, Bd. 33, 1865, S. 145.

<sup>3)</sup> Cfr. auch den Artikel Molluscum von Unna in Eulenburg's Real-Enzyklopädie, 3. Aufl. Bd. 16, S. 1.

<sup>4)</sup> Doctrina de morbis cutaneis. Viennae 1776, p. 87.

<sup>5)</sup> Historia pathologica singularis cutis turpitudinis. Leipzig 1793, p. 6.

<sup>6)</sup> Delineations of cutaneous diseases. London 1817.

Histologisch handelt es sich nach Virchow um ein hyperplastisches Epitheliom.<sup>1)</sup>

## Die Anhänger und Gegner der Epithelialtheorie.

### Allgemeiner Ueberblick über den Stand der Krebsfrage zu dieser Zeit. Stellung der französischen und englischen Forscher zu der deutschen Lehre.

Die Epithelialtheorie, die zu dieser Zeit besonders von Waldeyer und seinen Schülern ausgebaut wurde, hatte, wie wir gesehen haben, hauptsächlich unter den deutschen Forschern zahlreiche Anhänger gefunden.

Nichtsdestoweniger hatten jedoch auch die anderen erörterten Theorien ihre Anhänger, und schon bei der Frage, welche Stellung das Cylindrom und Adenom in der Onkologie einnehmen, gingen die Urtheile, wie wir gesehen haben, weit auseinander.

Dabei müssen wir uns aber vergegenwärtigen, daß es sich hierbei nur um die histogenetische Frage der Entstehung des Krebses handelte.

Eine große Stütze wurde der Epithelialtheorie dadurch zuteil, daß die berühmtesten Chirurgen aus dieser Zeit, Billroth und Lücke,<sup>2)</sup> und Kliniker, wie Naunyn u. a., sich rückhaltlos zu dieser Lehre bekannten.

Die Wandlungen, die Billroth in seinen Ansichten über diese Frage durchmachte, bis er sich zu dieser Anhängerschaft bekannte, haben wir oft zu erörtern Gelegenheit gehabt.

Von inneren Klinikern war es, wie wir gesehen haben, besonders Naunyn, der sich der neuen Lehre anschloß.

Waldeyer's exakte Untersuchungen konnte man nicht so ohne weiteres außer acht lassen, und so finden wir um diese Zeit nunmehr auch eine Reihe von Forschern, die eine vermittelnde Stellung zu den einander gegenüberstehenden Theorien einzunehmen sich bemühten.

So läßt z. B. Langhans<sup>3)</sup> den Lungenkrebs sowohl vom Epithel der Alveolen, als auch vom Bindegewebe hervorgehen.

Philipp Knoll<sup>4)</sup> bestätigte die Waldeyer'sche Ansicht, daß der Epithelialkrebs des Larynx z. B. hauptsächlich aus den Schleimdrüsen sich entwickle; daneben hält er jedoch auch eine Entwicklung aus den lymphoiden Körpern des Bindegewebes für möglich.

Wenn wir jedoch einen Blick in die zu dieser Zeit hauptsächlich im Gebrauch befindlichen Lehrbücher der pathologischen Anatomie werfen, dann finden wir Meinungen ausgesprochen, die allen Theorien gerecht zu werden sich bemühen. Sowohl die Epithelien, wie die Endothelien, als auch die farblosen Blutkörperchen werden als die Matrix der Krebsentwicklung angesehen.

Die Verfasser der besten Lehrbücher aus dieser Zeit, z. B. Uhle

<sup>1)</sup> Im übrigen vergleiche den oben erwähnten Artikel von Unna und die Literaturübersicht von Neißer im Vierteljahrsh. f. Dermatologie u. Syphilis, 1888, p. 590.

<sup>2)</sup> Die Lehre von den Geschwülsten in anatom. und klinischer Beziehung. (Pitha-Billroth's Handbuch der Chirurgie, Bd. II, Abt. I. Erlangen 1869.)

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 28, p. 497.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 54, p. 378.

und Wagner,<sup>1)</sup> R. Maier<sup>2)</sup> und Rindfleisch<sup>3)</sup> erwiesen sich in dieser Beziehung als wahre Eklektiker. Eine Ausnahme machte nur, wie wir gesehen haben, das Lehrbuch von Billroth und Lücke.

Es ist für uns von Wichtigkeit, an dieser Stelle einen Ueberblick über den Stand der Krebsfrage im Anfange der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus zu geben. Wir nehmen als Beispiel die Darstellung, die besonders Rindfleisch in seinem Lehrbuch über diese Materie gibt.

Rindfleisch definierte das Carcinom als eine Neubildung von alveolärem Bau, doch auch das Sarkom zeigt eine solche Struktur; deshalb ist die histologische Diagnose allein nicht maßgebend, auch der klinische Verlauf spricht hier mit.

Primär entwickeln sich die meisten Carcinome aus den epithelbekleideten Außenflächen des Körpers, von der Haut und den Schleimhäuten oder von den sezernierenden Drüsen.

Sie beruhen auf einem abnormen Wachstum des Epithelgewebes. Das Hineinwachsen des Epithels in das subepitheliale Bindegewebsstratum der Häute oder in das interstitielle Bindegewebe der Drüsen bildet den fundamentalen Vorgang (S. 133).

Rindfleisch unterscheidet nun zwei große Gruppen von Carcinomen:

1. die Drüsencarcinome und
2. die Epithelialcarcinome.

E. Wagner<sup>4)</sup> und andere Autoren hingegen teilten das Carcinom ein in den Epithelialkrebs und den gewöhnlichen oder Bindegewebskrebs, der je nach seinem Zellenreichtum Scirrhus oder Markschwamm genannt wurde.

Nach Rindfleisch nun geht das Drüsencarcinom von den Drüsenepithelien aus. Die Zellen vermehren sich durch Teilung; zuerst füllen sich die Tubuli und Acini mit Zellen.

Statt ihrer entstehen solide Zellengruppen, welche alsbald Auswüchse treiben und in das benachbarte Bindegewebe eindringen.

Als Varietäten des Drüsencarcinoms betrachtet Rindfleisch

a) das weiche Carcinom (Carcinoma medullare, encephaloides), welches die größten und meisten Krebszellen enthält, die sich als runde Zellen mit bläschenförmigem Kern und deutlich glänzenden Kernkörperchen als echte Abkömmlinge des Darmdrüsenblattes zeigen.

Die Krebsmilch, die nach Rindfleisch nichts Spezifisches an sich hat, bildet ein klares, farbloses Serum, das gelöste Albuminate und Albuminoide enthält.

Nach Ausgießen der Milch bleibt ein Stroma mit bindegewebigen Balken zurück.

b) Das telangiectatische Carcinom (Fungus haematodes), dessen Drüsenstroma aus Blutgefäßen besteht.

c) Das sarkomatöse Carcinom: das Epithelialsystem einer offenkündigen Drüse entartet, und das interstitielle Bindegewebe wird zu gleicher Zeit sarkomatös. Dieses Carcinom stellt also eine Mischgeschwulst vor.

<sup>1)</sup> Handbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1868, 4. Aufl.

<sup>2)</sup> Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie. Leipzig 1871.

<sup>3)</sup> Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. Bonn 1871, 2. Aufl.

<sup>4)</sup> Lehrb. der allg. pathol. Anatomie. Leipzig 1871, 2. Aufl., p. 491.



d) Das harte Carcinom (einfaches Carcinom, Scirrhus, Bindegewebskrebs).

Die Balken des Stromas werden dicker, das Bindegewebe wird dichter und feinfaseriger und enthält in wenig zahlreichen Spältchen und Alveolen die Krebszellen und die Krebsnester.

Die Krebszellen erleiden eine Umwandlung in Fettkörnchenkugeln (Carcinoma reticulare Müller), wobei vier Stadien unterschieden werden können:

1. Entwicklungszone,
2. Zone der Acme,
3. regressive Metamorphose,
4. Vernarbung.

Nach Rindfleisch handelt es sich nun beim Scirrhus um eine langsam verlaufende, interstitielle Entzündung, deren zellige Produkte sich statt in Eiter oder Bindegewebe in Epithelialgebilde verwandeln (S. 142).

Allerdings geht der erste Reiz von den Drüsenepithelien aus, die in das benachbarte Bindegewebe eindringen, und die hier befindlichen indifferenten Zellen infizieren.

Rindfleisch vertritt also gerade bei dieser am häufigsten vorkommenden Form die Epithel-, die Bindegewebs- und die Infektionstheorie.

Eine vielumstrittene Varietät des Krebses, nämlich

e) das colloide Carcinom (Carcinoma alveolare — Gallertkrebs), wird auch von Rindfleisch als echter Krebs anerkannt. Diese Carcinomart unterscheidet sich von dem harten Drüsenkrebs durch das Eingreifen der colloiden Entartung in den Gang der Entwicklung. Das colloide Carcinom hat ein regelmäßiges, rundes Maschenwerk. (Das stark quellende Colloid strebt, wie eine Flüssigkeitsansammlung in geschlossenem Raume, der Kugelform zu!)

Die schon so häufig erörterte Frage, woher die Colloidsubstanz<sup>1)</sup> stammt, war noch immer nicht gelöst. Allgemein nahm man an, daß sie infolge einer regressiven Metamorphose der Zellen entstehe.

Nach Rindfleisch wird die Colloidsubstanz an der Grenze von Bindegewebe und Epithel ausgeschieden, obwohl Waldeyer (S. 266) eine derartige Ansicht für falsch erklärt hatte. Nach Uhle und Wagner<sup>2)</sup> ist das Colloid, gleich dem Speckstoff, eine modifizierte, mit Kohlenhydrat gepaarte Proteinsubstanz, vom Eiweiß unterschieden durch die Unlöslichkeit in Essigsäure, vom Schleim durch den Mangel an Gerinnbarkeit bei Essigsäurezusatz, vom Speck unterschieden durch das Fehlen der Jodschwefelsäurefärbung.

Andere Autoren aus dieser Zeit, z. B. Eichwald,<sup>3)</sup> hielten das Colloid für einen modifizierten Schleimstoff; nach Scherer<sup>4)</sup> stehen das Mucin, Metalbumin und die Colloidsubstanz zueinander in einem ähnlichen Verhältnisse, wie Kasein, Albumin und Fibrin. Das gelöste Mucin ist wie das lösliche Kasein stets an Alkalien gebunden und wird durch Säuren aus diesen Verbindungen abgeschieden.

Doutrelepont<sup>5)</sup> hielt das Colloid für ein metamorphosiertes

<sup>1)</sup> Cfr. S. 187, 245 etc.

<sup>2)</sup> l. c. S. 278, p. 331.

<sup>3)</sup> Würzburger mediz. Zeitschrift, 1864. V, p. 270.

<sup>4)</sup> ibidem 1866. VII, p. 6.

<sup>5)</sup> Langenbeck's Archiv, 1870.





Thiersch, Billroth u. a. behaupteten, daß die Epithelsprossen ausschließlich durch Teilung der in ihnen enthaltenen Epithelzellen wuchern; nach Köster ist das Wachstum ein appositionelles und erfolgt durch eine entsprechende Metamorphose der Endothelien des Lymphgefäßsystems, in dessen Hohlräumen die Epithelzapfen ausschließlich sich verbreiten und vordringen.

Rindfleisch bestätigte beide Ansichten und unterschied beim Epithel ein primäres und sekundäres Wachstum. Jenes besteht in der Hinzufügung junger und kleiner Zellen an der Grenze des Epithels gegen das Bindegewebe, dieses in einer Vergrößerung und mehrmaligen Teilung der mittleren Zellen des Epithelialstratums.

Auf ersterem beruht die Verlängerung und Verbreiterung, auf letzterem die plötzlich einsetzende Verdickung des jungen Stratums.

Sowohl die Köster'sche als auch die Thiersch'sche Anschauung suchte Rindfleisch in Einklang zu bringen, indem er folgende Erklärung abgab:

„Das eigentliche Weiterkriechen der Epithelsprossen geschieht durch Apposition mobiler Zellen des Ernährungsapparates (gewucherte Endothelien nach Köster) an den vorgeschobenen Punkten. Die nachfolgende Verdickung und Umwandlung in einen derben Epithelzapfen ist eine Folge der Zellenteilung in der Achse der Epithelsprossen.“

Die Struktur des Epithelioms weist zwei Grundsubstanzen auf:

1. die Epithelmasse.
2. das bindegewebige Stroma.

Die Epithelzapfen, die oft eine dendritische Verästelung zeigen, bilden die Hauptmasse.

Durch immer neue Zellenwucherung entsteht ein Wachstumsdruck, dann eine Ernährungsstörung und schließlich eine regressive Metamorphose.

Die Perlkugeln entstehen nach Rindfleisch dadurch, daß von Strecke zu Strecke in der Achse der Epithelzapfen sich an eine oder zwei kugelig bleibende Epithelzellen die benachbarten Elemente zwiebschalig anlagern und dabei ganz platt werden.

Einzelne Perlkugeln können sehr groß werden, so daß man von einem Perlkrebs (Cholesteatom) sprechen kann. Diese Krebsart besteht aus Plattenepithelien, deren Zellenzylinder in eine seiden-glänzende Perlkugelmasse umgewandelt sind. Diese Art Tumoren kommt besonders an der Gehirnbasis vor.

Die feste Verbindung der Epithelialzellen findet durch die Umwandlung derselben in Riffzellen statt, welche viele leistenartige Vorsprünge besitzen und mit den Nachbarzellen nahtartig ineinandergreifen.

Die zweite Grundsubstanz, das bindegewebige Stroma, ist nach Rindfleisch nur das auseinandergedrängte Parenchym der Cutis.

Das Epitheliom ist nach Rindfleisch ein Produkt des Bindegewebes.

Damit stellt er sich auf die Seite Virchow's und seiner Schule und in Gegensatz zu Thiersch, Waldeyer und Billroth. Denn auch das Stroma wuchert beim Epitheliom, erzeugt eine Masse von Zellen und ist vor allem der Träger der Gefäße und damit der wichtigste Bestandteil des Krebses.

Schließlich müssen wir hier noch kurz erörtern, wie die Autoren

die weitere Entwicklung und die Metamorphosen des Krebses vom cellular-pathologischen Standpunkt aus, schilderten.

Wir haben gesehen, daß zur Zeit der Blastemtheorie (cfr. S. 155), besonders durch die Arbeiten Rokitansky's, schon verschiedene Metamorphosen des Krebses, — sog. Erkrankungen des Krebses, — bekannt waren.

Die Verjauchung, Entzündung, Verseifung, Verschrumpfung durch Zellinkrustation mit Kalksalzen und die von Virchow zuerst beschriebene Fettmetamorphose, dann die Verhornung und die Colloid-entartung waren von den verschiedenen Autoren beschrieben worden.

Von allen diesen Metamorphosen erwähnen Uhle und Wagner<sup>1)</sup> als anerkannte Umwandlung des Krebses zur Zeit der Cellularpathologie folgende Prozesse:

Zuerst kommt beim Pflasterzellenkrebs am häufigsten die Verhornung der zentralen oder aller Zellen der Alveolen vor. Dieser Prozeß, besonders die Verhornung der zentralen Zellen, ist so häufig, daß die daraus entstehenden Bilder früher als charakteristisch für Epithelialkrebs gehalten wurden.

Durch Verhornung aller Zellen der Alveolen entsteht nach Uhle und Wagner das Cholesteatom.

Durch eine einfache Vertrocknung der Zellen, besonders von kapselartig umgrenzten, entsteht der sog. hornigschalige Epithelialkrebs (Förster) = Carcinoma keratoides Waldeyer (cfr. S. 266).

Das trockene Cancroid Förster's<sup>2)</sup> bildet sich nach Uhle und Wagner dadurch, daß die Zellen kurz nach ihrer Bildung trocknen und zum Teil lufthaltig werden.

Die Fettmetamorphose des Krebses, besonders bei älteren Tumoren, wurde anerkannt.

Die schleimige Erweichung war ein neu entdeckter Prozeß, der allerdings sehr selten vorkommt.

Ebenso selten sind Cancroide mit totaler Verkalkung und Verknöcherung; derartige Fälle sind von Förster<sup>3)</sup> und Lokowsky<sup>4)</sup> beschrieben worden.

Die Metamorphosen des Zylinderzellenkrebses bestehen vorzugsweise in Fett- und Schleimmetamorphose; erstere führt in ihren höheren Graden zur Erweichung und Höhlenbildung, letztere zum Gallertkrebs.

Auch bei dem sog. gewöhnlichen oder Bindegewebskrebs, wie er auch von Uhle und Wagner bezeichnet wird, kommen dieselben Metamorphosen vor.

Alle Erörterungen, die sich bisher an die Epithelialtheorie knüpften, betrafen bloß die morphologische Seite der Krebspathologie. — ob die als Epithelzellen erkannten Krebszellen vom Bindegewebe, präexistierenden Epithelien, Endothelien oder Lymphocyten abstammen.

Das biologische Problem war vollständig in den Hintergrund getreten. Nur W. Müller suchte durch seine Infektionstheorie dem

<sup>1)</sup> l. c. S. 278, p. 504.

<sup>2)</sup> Würzburger Verhandlungen, X, p. 162.

<sup>3)</sup> ibidem.

<sup>4)</sup> Zeitschrift für rationelle Medizin, 1864, p. 23.

biologischen Problem, wenn auch nur durch ganz vage Hypothesen, näher zu treten.

Trotz der gediegenen, die Epithelialtheorie stützenden Arbeiten Waldeyer's beharrten Virchow und seine Schüler auf ihrer Theorie, daß die Krebszellen sich aus den Bindegewebszellen entwickeln. Sie erklärten die epitheliale Entwicklung nur für eine scheinbare. Der Zusammenhang derselben mit den präexistierenden Epithelien konnte nur so aufgefaßt werden, daß die entweder aus den fixen Bindegewebskörperchen oder aus den Lymphgefäßendothelien entwickelten Krebsnester nach den benachbarten Epithellagern hin durchbrechen und sich auf diese Weise mit den letzteren in Verbindung setzen.

Im einzelnen suchten manche Forscher diesen Standpunkt Virchow's, auch nach den ausführlichen Arbeiten Waldeyer's, zu verteidigen und zu stützen.

M. Perls<sup>1)</sup> z. B. wollte in einem Fall von Lungencarcinom mit carcinöser Pleuritis eine Beteiligung der Bindegewebskörperchen an der Zellwucherung beobachtet haben, und zwar wollte er dies nachgewiesen haben durch die Palladiumchloridfärbung, welche Protoplasma und Muskelfasern gelb färbt, das Bindegewebe aber wegen des Leimes nicht färbt.

Auch gegen den epithelialen Ursprung des Leberkrebses, den Naunyn (cfr. S. 238) beschrieben hatte, dessen Behauptung aber schon Fetzner (cfr. S. 255) widerlegt zu haben glaubte, wendet sich Perls.<sup>2)</sup> Bei dem Lebercarcinom wäre es charakteristisch, daß die carcinomatöse Bindegewebswucherung gleich von vornherein unregelmäßige Leberzellenhaufen oder selbst einzelne Leberzellen abschnürt, im Gegensatz zur interstitiellen Hepatitis, die den natürlichen Interstitien folgt.

Waldeyer's Erklärung, daß der Krebs von Organen, die in der Regel kein Epithel haben, von versprengten Epithelkeimen herrühre, suchte Karl Sudhoff<sup>3)</sup> in seiner Doktordissertation, die über ein Carcinom der Wirbelsäule handelte, zu widerlegen. Er hält das Bindegewebe für den Ausgangspunkt des Knochencarcinoms.

Auch ein italienischer Forscher, V. Brigidì,<sup>4)</sup> teilte zu dieser Zeit mit, daß er drei Fälle von Carcinomen beobachtet hätte, an Organen, die kein Epithel führten.

Andere Forscher hinwiederum, die sich auch auf die Seite Virchow's stellten, suchten zugleich den biologischen Vorgang der Entwicklung von Krebszellen aus dem Bindegewebe zu erklären.

Nach Hoeber (aus New York)<sup>5)</sup> z. B. erleiden die Gewebe dieselbe Veränderung wie bei der Entzündung. Die Zellen kehren in ihren Jugend- oder Indifferenzzustand zurück, welcher sie allein zu einer aktiven Tätigkeit befähigt.

Im Bindegewebe treten Epithelformen auf, welche von früherer Drüsenbildung unabhängig sind. Der Vorgang dabei ist nach Hoeber folgender:

<sup>1)</sup> Beiträge zur Geschwulstlehre (Virchow's Archiv, 1872, Bd. 56, S. 437).

<sup>2)</sup> ibidem, p. 462.

<sup>3)</sup> Primäres multiples Carcinom des Knochensystems, I.-D., Erlangen 1875 (der spätere, berühmte Paracelsusforscher).

<sup>4)</sup> So Sperimentale, Oct. 1874.

<sup>5)</sup> Sitzungsber. der k. k. Akademie der Wissenschaften Wien, Bd. LXXII, 1875.

die weitere Entwicklung und die Metamorphosen des Krebses vom cellular-pathologischen Standpunkt aus, schilderten.

Wir haben gesehen, daß zur Zeit der Blastemtheorie (cfr. S. 155), besonders durch die Arbeiten Rokitansky's, schon verschiedene Metamorphosen des Krebses, — sog. Erkrankungen des Krebses, — bekannt waren.

Die Verjauchung, Entzündung, Verseifung, Verschrumpfung durch Zellinkrustation mit Kalksalzen und die von Virchow zuerst beschriebene Fettmetamorphose, dann die Verhornung und die Colloid-entartung waren von den verschiedenen Autoren beschrieben worden.

Von allen diesen Metamorphosen erwähnen Uhle und Wagner<sup>1)</sup> als anerkannte Umwandlung des Krebses zur Zeit der Cellularpathologie folgende Prozesse:

Zuerst kommt beim Pflasterzellenkrebs am häufigsten die Verhornung der zentralen oder aller Zellen der Alveolen vor. Dieser Prozeß, besonders die Verhornung der zentralen Zellen, ist so häufig, daß die daraus entstehenden Bilder früher als charakteristisch für Epithelialkrebs gehalten wurden.

Durch Verhornung aller Zellen der Alveolen entsteht nach Uhle und Wagner das Cholesteatom.

Durch eine einfache Vertrocknung der Zellen, besonders von kapselartig umgrenzten, entsteht der sog. hornigschalige Epithelialkrebs (Förster) = Carcinoma keratoides Waldeyer (cfr. S. 266).

Das trockene Cancroid Förster's<sup>2)</sup> bildet sich nach Uhle und Wagner dadurch, daß die Zellen kurz nach ihrer Bildung trocknen und zum Teil lufthaltig werden.

Die Fettmetamorphose des Krebses, besonders bei älteren Tumoren, wurde anerkannt.

Die schleimige Erweichung war ein neu entdeckter Prozeß der allerdings sehr selten vorkommt.

Ebenso selten sind Cancroide mit totaler Verkalkung und Verknöcherung; derartige Fälle sind von Förster<sup>3)</sup> und Lokowsky<sup>4)</sup> beschrieben worden.

Die Metamorphosen des Zylinderzellenkrebses bestehen vorzugsweise in Fett- und Schleimmetamorphose; erstere führt in ihren höheren Graden zur Erweichung und Höhlenbildung, letztere zum Gallertkrebs.

Auch bei dem sog. gewöhnlichen auch von Uhle und Wagner bezeichneter Metamorphosen vor.

Alle Erörterungen, die sich bis knüpften, betrafen bloß die morphologie. — ob die als Epithelzell-Bindegewebe, präexistierenden Epithelcyten abstammen.

Das biologische Problem war getreten. Nur W. Müller suchte es

<sup>1)</sup> l. c. S. 278, p. 504.

<sup>2)</sup> Würzburger Verhandlungen, X, p. 168

<sup>3)</sup> ibidem.

<sup>4)</sup> Zeitschrift für rationelle Medizin, 1<sup>1</sup>

Lymphbahnen und Saftspalten herleitete, und von Rustizky,<sup>1)</sup> der ein Epithelialcarcinom der Dura aus den Endothelzellen entstehen ließ, verteidigte besonders R. Schulz<sup>2)</sup> die Köster'sche Lehre.

Ebenso wie E. Wagner (cfr. S. 247) unterscheidet Schulz einen Epithelialkrebs (aus Epithelialgebilden), einen Bindegewebskrebs (aus dem mittleren Keimblatt hervorgehend), und einen Endothelkrebs. Zum Bindegewebskrebs rechnet Schulz die Hodgkin'sche Krankheit,<sup>3)</sup> das Lymphom, das Lymphosarkom und Desmoidcarcinom. Schulz versuchte nun auch einige anatomische Unterschiede zwischen dem Endothel- und Epithelialkrebs zu geben.

Billroth hatte bekanntlich alle Geschwülste, welche keinen epithelialen Ausgangspunkt haben, für alveolare Sarkome erklärt.

Schulz suchte nun darzulegen, daß das Stroma und der Alveoleninhalt beim Carcinom und Sarkom in bezug auf die Ernährungsverhältnisse nicht gleichwertig seien. Das Stroma ist der gefäßtragende, ernährende Teil, die Alveolen der ernährte, wuchernde Teil. Beim Sarkom sind beide Bestandteile gleichwertig, beim Carcinom überwiegt aber die Alveolenbildung.

Das Endothelcarcinom hat eine ebenso zerstörende Wirkung wie das Epithelialcarcinom und wuchert innerhalb des Lymphgefäßnetzes. Jedoch verhält sich beim Epithelialkrebs der Lymphgefäße die Masse wie eine injizierte und läßt sich leicht entfernen, beim Endothelkrebs haftet sie fester. Die Endothelzellen sind beim Epithelialkrebs normal, beim Endothelkrebs gewuchert. Die Epithelkugeln beim Epithelialkrebs verhornen, beim Endothelkrebs verkalken sie, so daß Virchow sie „Psammome“ nannte.

Auch spätere Beobachter hielten an der Existenz eines Endothelkrebses fest.<sup>4)</sup>

M. Böhm<sup>5)</sup> beschrieb z. B. unter der Bezeichnung „Sarkomcarcinom“ der Pleura einen Krebstumor, der von den Endothelien der Lymphgefäße ausgegangen war. (Nachweis von Rußpartikelchen in den neoplastischen Zellen. Verschleppung des Rußes findet nur durch die Lymphbahnen statt.)

F. Neelsen<sup>6)</sup> und E. Boström<sup>7)</sup> behaupteten, daß eine Umwandlung von Endothelzellen in Krebszellen an Ort und Stelle infolge entzündlicher Vorgänge stattfindet, und noch im Jahre 1888 hielt O. Lubarsch<sup>8)</sup> die Köster'sche Lehre für eine der bestbegründeten Theorien.

Die Epitheltheorie Waldeyer's jedoch behauptete allmählich das Feld; neben derselben fand allerdings auch die Köster'sche Endotheltheorie viele Anhänger.

Dagegen fand die Müller'sche Infektionstheorie nur noch in

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 59, S. 191.

<sup>2)</sup> Archiv d. Heilkunde, 1875, Bd. XV u. Bd. XVII, 1876, Heft I.

<sup>3)</sup> Med. Chir. Transactions, Bd. XVII. Cfr. auch von demselben Autor: Arch. d. Heilkunde, 1874, Heft 3 u. 4, wo Schulz auch das Desmoidcarcinom vom Bindegewebe ableitete und zugleich diesen Tumor mit Hodgkin's Krankheit identifizierte.

<sup>4)</sup> Wir kommen noch späterhin auf diese Frage zurück.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 81, 1880, S. 181.

<sup>6)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med., XXXI, 1882, p. 375. Untersuchungen über Endothelkrebs — Lymphangitis carcinomatosa.

<sup>7)</sup> Das Endothelcarcinom. I.-D. Erlangen 1876.

<sup>8)</sup> Ueber primären Krebs des Ileum etc. Virchow's Archiv, 1888, Bd. 111, S. 280. Wir kommen auf diese Arbeit noch späterhin zurück.

R. Maier,<sup>1)</sup> der die Hypothese aufstellte, daß durch eine Art Fermententwicklung das Bindegewebe zur Wucherung und zur Produktion von Epithelzellen angereizt werde, einen Verteidiger.

Die Classen'sche Theorie (cfr. S. 251) fand weiter keine große Verbreitung.

G. und Fr. E. Hoggan,<sup>2)</sup> die mittelst Goldinjektion bei einem aus einem Nävus hervorgegangenen Cancer die Lymphgefäße sichtbar machten, fanden, daß die Knötchen um die Lymphgefäße herumwachsen; die in die Gefäße gelangten Krebszellen infizieren das Endothel, dieses die um die Gefäße sich ansammelnden Wanderzellen, die dann die Hauptmasse des Carcinoms ausmachen.

Auch Alexander Belopolsky<sup>3)</sup> (Moskau) bekannte sich als Anhänger der Classen'schen Theorie, und zwar stellte er sich die Entstehung des Krebses nach der Classen'schen Theorie folgendermaßen vor:

Zuerst findet eine Ektasie der Blutgefäße (Kapillaren) statt, dann eine Emigration farbloser Blutkörperchen, die sich als Infiltration der Gewebe mit kleinen, runden, plasmaarmen Zellen darstellen.

Ferner findet eine Verstopfung der Blutgefäße mit farblosen Blutkörperchen statt und ebenso eine solche der Lymphgefäße = Thrombose, — schließlich eine Umwandlung von Gefäßendothelien in Epithelien.

Noch im Jahre 1886 behauptete Schöbl<sup>4)</sup> die Entstehung von Krebszellen aus ausgewanderten Leukocyten beobachtet zu haben, und Sappey<sup>5)</sup> beschuldigte direkt die großen, fettig degenerierten, farblosen Blutkörperchen, die er im Venenblut in der Umgebung von Medullarkrebsen vorfand, als Ursache der Krebse.

Hingegen bekämpfte Langhans<sup>6)</sup> sowohl die Köster'sche als auch die Classen'sche Lehre.

Trotz aller dieser Einwände wurde die Waldeyer'sche Epitheltheorie doch von der Mehrzahl der deutschen Autoren als richtig anerkannt und fand durch die Lehrbücher von Ziegler, Birch-Hirschfeld, Orth, Perls u. a., und späterhin durch die speziellen Arbeiten von Herrmann und Lesur,<sup>7)</sup> Schuchart,<sup>8)</sup> G. Hauser<sup>9)</sup> u. a. allgemeine Verbreitung.

Auch Virchow<sup>10)</sup> der Hauptgegner der Waldeyer'schen Lehre, mußte schließlich in dem gegen Klebs gerichteten polemischen Artikel zugeben, daß die Cellularpathologie auf Zuwachs berechnet sei, indem er an der betreffenden Stelle sagt:

„Herr Klebs irrt sich, wenn er annimmt, die Auswanderung der farblosen Blutkörperchen, die Entwicklung der Krebszellen aus prä-

<sup>1)</sup> Ueber sarkomatöse und krebsige Degeneration und über Krebsbildung überhaupt. Virchow's Archiv, Bd. 70, p. 378.

<sup>2)</sup> Études sur le rôle des lymphatiques de la peau dans l'infection cancéreuse. (Arch. de Physiol. norm. et pathol., II, Serie VII, p. 284.)

<sup>3)</sup> Die Entwicklungsgeschichte und Theorie der krebsigen Entartung der Gewebe. Moskau 1881. (28 S. 8<sup>o</sup>.)

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschrift, 1886, Nr. 50.

<sup>5)</sup> Recherches sur le cancer (Comptes rend., T. 97, Nr. 14).

<sup>6)</sup> Archiv f. Gynäkologie, 1875, Bd. 8.

<sup>7)</sup> Contribution à l'anatomie des épithéliomas de la mamelle. Journ. de l'anat. et de la physiol., 1885, T. 21, p. 100.

<sup>8)</sup> Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1885, Nr. 257.

<sup>9)</sup> Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozeß und dessen Beziehung zur Entwicklung des Magencarcinoms. Leipzig 1883. (7 Tafeln.)

<sup>10)</sup> Krankheitswesen und Krankheitsursachen. Virch. Arch., Bd. 79, 1880, S. 5.

existierenden Epithelzellen, oder gar die Bakterien seien ungeeignet, als ein Zuwachs betrachtet zu werden. Wie sonderbar! Zellen aus dem Blut wandern aus und machen allerlei. Zellen des Epithels wuchern, bis ein Krebs da ist. Bakterien, d. h. kleinste Sonderorganismen, mindestens von der Dignität, wenn nicht mit der Ausstattung von Zellen, erzeugen Störungen. — sind das nicht lauter cellulare Vorgänge?—

Allein ganz befreunden konnte sich Virchow nicht mit der Epitheltheorie, und noch im Jahre 1884 erhebt er Einwände gegen dieselbe.<sup>1)</sup> indem er als Beispiel gegen diese Theorie die Beobachtung anführt, daß er z. B. Epidermisinseln auf großen Hautgeschwüren, welche von der umgebenden Epidermis ganz getrennt waren, habe entstehen sehen. „Ich meinerseits,“ sagt er (S. 430). „bin noch jetzt überzeugt, daß auch Geschwülste von epithelialem Bau durch Metaplasie aus Geweben der Bindegewebssubstanz hervorgehen können.“

Er beobachtete z. B., wie bei einem Gallertkrebs, der außerhalb der Schleimhäute versetzt worden war, im Netz neue, Epithel enthaltende Alveolen aus den Läppchen des Fettgewebes sich entwickelten!

Unter Metaplasie verstand Virchow eine Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters.

Das subkutane Schleimgewebe des Fötus z. B. findet sich beim Erwachsenen nicht mehr, aber es lebt fort in einer anderen Gestalt, nämlich als Fettgewebe.

Ähnlich verhält es sich auch mit dem Zeitknorpel, der aufhört zu existieren, aber seine Elemente bestehen fort als Mark- oder Knochenkörperchen.

In diesen Wechselgeweben finden wir (Cellularpath. S. 70) also eine Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters.

Diesen Vorgang nannte Virchow also eine Gewebsumwandlung, Metamorphose, Metaplasie.

Bis in die neueste Zeit hinein verhielt sich Virchow gegen die Epitheltheorie ablehnend. In dem Artikel: Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms<sup>2)</sup> erklärte er die Frage, ob das Epithel der Krebsalveolen von präexistierendem Oberflächenepithel abzuleiten sei, oder ob es primär aus den tieferen Schichten entstanden sei, als unentschieden.

Auch die Anhänger der Epitheltheorie erkannten nicht alle Schlußfolgerungen und Definitionen, die Waldeyer auf Grund der Epitheltheorie gab, als richtig an.

Besonders wurde die Definition Waldeyer's, daß das Carcinom eine „atypische, epitheliale Neubildung“ wäre (cfr. S. 240), einer heftigen Kritik unterzogen.

Als Erster trat gegen diese Definition ein Anhänger der Köster'schen Lehre, nämlich Richard Schulz,<sup>3)</sup> auf, der den Nachweis geführt zu haben glaubte, daß das Desmoidcarcinom eine atypische Bindegewebsneubildung wäre.

Aber auch die Verteidiger der Epitheltheorie stießen bei dieser Definition des Krebses auf Schwierigkeiten. Schon der einfache

<sup>1)</sup> Ueber Metaplasie. Vortrag auf dem internationalen mediz. Kongreß in Kopenhagen. Virchow's Archiv, Bd. 97, 1884, S. 410.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, 1888, Bd. 111, S. 1.

<sup>3)</sup> Archiv der Heilkunde, 1874, Heft 3/4.



„Clavus,“ der doch auch ein Gebilde von einer atypischen Epithelneubildung repräsentiert, widersprach der Waldeyer'schen Definition.

Man half sich bei der Erklärung dieser Gebilde damit, daß man auf die Thiersch'sche Theorie von dem Zustandekommen des Krebses zurückgriff.

So glaubte z. B. von Bergmann,<sup>1)</sup> den Unterschied zwischen Krebs und Hühnerauge darin zu finden, daß beim Krebs das Bindegewebe mitwuchert; beim Hühnerauge dringen auch Epithelien in die Tiefe, aber das Bindegewebe wird verdrängt. Es spielt sich hierbei ein ähnlicher Vorgang ab, wie bei der Bildung der fötalen Organe. Hier hält der Prozeß bestimmte Grenzen inne, beim Krebs aber handelt es sich um eine ziellose Wucherung. Auch sonst stellte sich von Bergmann in bezug auf die Entstehung des Krebses vollständig auf den Thiersch'schen Standpunkt. Das Bindegewebe erleidet eine Schwächung, und alle Momente, welche das Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe stören, müssen, nach von Bergmann, als Ursache des Krebses betrachtet werden.

Am eingehendsten beschäftigte sich jedoch speziell mit dieser Frage Carl Friedländer.<sup>2)</sup>

Er war ein unbedingter Anhänger der Epitheltheorie. Epithel kann nur aus präformiertem Epithel entstehen und die von einzelnen Forschern, z. B. von Arnold<sup>3)</sup> und Virchow,<sup>4)</sup> mitgeteilten Beobachtungen von den inselförmigen Epithelhaufen in Granulationsgeweben haben keine Beweiskraft, da auch diese anscheinend isolierten Epithelien nur von losgetrennten Epithelien aus dem Mutterboden entstehen.

Friedländer machte seine Epithelstudien hauptsächlich an granulierenden und ulcerierenden Flächen, die keine Heiltendenz zeigten. In Fistelgängen konnte er oft typische Epithelnetze beobachten. Die Epithelien dringen in fein verzweigten Sprossen auch in die Tiefe.

Eine Epithelwucherung kommt nach Friedländer überall da vor, wo das Epithel mit einer freien, nicht epithelbekleideten Oberfläche in Berührung kommt.

Atypische Epithelwucherung konnte Friedländer auch beim Lupus konstatieren. Auch bei dieser Krankheit kommen Epithelinseln vor, so daß anatomisch der Lupus oft nicht vom Cancroid unterschieden werden kann. Nur der klinische Verlauf entscheidet. Ebenso fand Friedländer bei der Lepra derartig atypische Epithelwucherungen.

Solche atypischen, epithelialen Bildungen konnte späterhin Zieler<sup>5)</sup> in den Papillae circumvallatae der menschlichen Zunge regelmäßig nachweisen. Weit verzweigte Epithelzapfen mit Epithelperlen fand Zieler bei normalen Papillen; nur die Reaktionerscheinungen in der Umgebung fehlten.

Diese Befunde hatte allerdings schon vor Zieler Schaffer<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Ursprung des Krebses (Festrede Dorpat, 12. Dez. 1875).

<sup>2)</sup> Ueber Epithelwucherung und Krebs. Straßburg 1877, 57 S. mit 2 Tafeln.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 47.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 287.

<sup>5)</sup> Mediz. Gesellschaft in Göttingen, 2. Mai 1901.

<sup>6)</sup> Wiener Sitzungsberichte, Abt. III, Bd. 106.

melons - de  
446 -



beschrieben, doch glaubte letzterer, diese als Anfang eines Carcinoms deuten zu müssen, was Zieler bestreitet.

Atypische Epithelwucherungen konnte auch Pindikowski<sup>1)</sup> bei einem Naevus pigmentosus cyst. der Bindehaut nachweisen.

Die atypische Epithelwucherung reicht also allein zur Diagnose „Krebs“ nicht aus. Das Epitheliom ist nach Friedländer ein rein anatomischer Begriff, und bedeutet einen Tumor, der im wesentlichen aus epithelialer Substanz besteht.

Jeder Krebs ist wohl eine atypische Epithelbildung, aber nicht jede atypische Epithelbildung Krebs!

Friedländer definierte den Krebs (S. 33) als eine Neubildung von lokal fressendem Charakter, der dann noch eine allgemeine Infektiosität zukommt. Charakteristisch für Krebs ist der alveoläre Bau und die Malignität. Die anatomische Diagnose allein ist also nicht ausreichend, die klinische ist mindestens von derselben Wichtigkeit. — eine Ansicht, die auch schon von anderen Forschern, z. B. von Billroth<sup>2)</sup> ausgesprochen wurde.

Solange die Geschwulst nicht Metastasen bildet und kein Weiterfressen stattfindet, will Friedländer die Bezeichnung Epitheliom angewendet wissen.

Erst das destruierende Epitheliom wird zum Cancer.

Die Thiersch-Waldeyer'sche Epitheltheorie allein ist also zur Erklärung für die Entstehung des Krebses nicht ausreichend; denn nach Friedländer sieht man ja auch bei Lupus und Lepra atypische Epithelwucherungen auf die Cutis beschränkt bleibend. Ueberall da, wo Reizzustände vorkommen (Phtisis, Lebercirrhose), kommen auch in epithelialen Partien Wucherungsprozesse vor.

Die atypische Epithelwucherung hat, nach Friedländer, überhaupt nichts Pathologisches an sich. Wir beobachten sie überall da, wo innerhalb oder in der Nachbarschaft der das Epithel tragenden Membranen Neubildungsvorgänge sich abspielen, welche zur Bildung von Granulationsgewebe oder von spezifischer Tumorsubstanz führen.

Weshalb aber gerade beim Krebs eine Wucherung in die Tiefe und nicht nach der Oberfläche stattfindet. — dafür ist eine Erklärung bisher nicht gefunden worden.

Es muß noch ein anderes Moment hinzukommen, welches die Malignität hervorruft.

„Ob die Krebszellenstränge und Alveolen.“ sagt Friedländer (S. 37), „veränderte Lymphgefäße darstellen, deren Endothel sich entsprechend umgewandelt habe, oder durch Epithelwucherung, oder durch direkte Umwandlung aus Bindegewebszellen, oder wie sonst immer zustande gekommen sind, — nicht darauf kommt es an, ob das Gerüstwerk und die Gefäße neuer oder alter Bildung sind. — das sind alles Fragen von morphologischem Charakter, deren Untersuchung erst in zweiter Reihe interessiert. Das alles ist noch keine Theorie des Krebses.“

Das schrankenlose Wachstum, — die Malignität des Krebses hatte keine der bisherigen Theorien zu erklären vermocht, weder die histogenetische Heterologie (Umwandlung von Bindegewebszellen in Epithelzellen), noch die atypische Epitheltheorie, deren Unrichtigkeit

<sup>1)</sup> Archiv für Augenheilkunde, Bd. 42.

<sup>2)</sup> l. c. S. 269.

Friedländer nachgewiesen hatte. Die Cellularpathologie reichte also zur Erklärung dieses Problems nicht aus.

Vom morphologischen Standpunkt war durch die Epitheltheorie eine feste Basis geschaffen worden, aber mehr für die Forschungen der pathologischen Anatomen, als für den Kliniker, und so stehen wir auch zu dieser Zeit noch, in bezug auf die Aetiologie des Krebses, vor einem ungelösten Rätsel.

Der Ausbau der Bindegewebs-, Epithel- und Endothel- resp. Leucocytentheorie in der Krebspathologie war hauptsächlich ein Werk deutscher Forscher.

Betrachten wir nun, wie sich die ausländischen Krebsforscher, besonders die französischen, die doch vorher eine führende Rolle in der Krebsforschung einnahmen, zu diesen von der deutschen Schule ausgehenden Lehren stellten.

Auch hier finden wir, ebenso wie in Deutschland, Anhänger der mannigfachsten Theorien.

Der Unterschied in der Auffassung der Zellbildung zwischen den französischen und deutschen Autoren war jedoch der, daß erstere teilweise noch auf dem Boden der Blastemtheorie standen. So glaubten noch im Jahre 1865 Robin<sup>1)</sup> und Cornil<sup>2)</sup> an die freie Zell- resp. Kernbildung (*generatio aequivoca* = autogenèse Robin), und Paul Broca<sup>3)</sup> verteidigte selbst noch nach den Arbeiten eines Virchow, Thiersch und Waldeyer die Blastemtheorie. Nach Broca's Ansicht können sich organisierte Teile aus amorphen Exsudaten bilden. Alle Produkte des Organismus machen erst einen amorphen Zustand durch.<sup>4)</sup>

„Toute production organisée se forme aux dépens d'un blastème.“

Welcher Art dieses Blastem ist, haben wir schon an einem anderen Orte (S. 161) auseinandergesetzt. Durch eine „force métabolique“ werden alle normalen und pathologischen Erscheinungen hervorgerufen.

Aus dem Blastem entstehen die Zellen. Die Präexistenz der Zellen leugnet Broca. Es kann auch Gewebe direkt aus dem Blastem entstehen.

Abgesehen nun von dieser Rückständigkeit der französischen Autoren in der Zellehre, fand die Virchow'sche Lehre von der Entstehung der Krebszellen aus dem Bindegewebe den meisten Anklang und die meiste Verbreitung.

Noch im Jahre 1879 finden wir unter den französischen Autoren Anhänger der Virchow'schen Bindegewebstheorie, die diese Lehre als die einzig richtige anerkannten.

Chambard<sup>5)</sup> z. B. beobachtete ein Hautcarcinom, welches sich in einem angeborenen Molluscum befand; er kam zu der Ansicht,

<sup>1)</sup> Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie. T. II, p. 266, 1865.

<sup>2)</sup> Contributions à l'histoire de développement histol. des tumeurs épithéliales, 1865.

<sup>3)</sup> Traité des Tumeurs. Paris 1866/69, bei P. Asselin. Der 1. Band (595 S. dieses ausgezeichneten Werkes erschien im Jahre 1866 und enthält die allg. Pathologie, Theorien und Behandlung der Geschwülste besonders des Krebses. Bd. I (538 S.) erschien im Jahre 1869 und behandelte die Cysten, Adenome, Odontome, Lipome. Cfr. auch S. 118 und S. 164.

<sup>4)</sup> Bd. I, S. 46.

<sup>5)</sup> Note sur un cas de cancer primitif de la peau. Travaux du labor. d'histologie du Collège de France, 1879/80, p. 99—122, Pl. IV.

daß das Wachstum des Cancers stattfindet durch Umwandlung der Bindegewebszellen in der Nachbarschaft, und daß der Tumor selbst seine Entstehung diesem Gewebe verdankt.

Vollständige Anhänger der Epitheltheorie, d. h. also solche, die auf dem Waldeyer'schen Standpunkt stehen, daß alle Carcinome aus präexistierenden Epithelien sich entwickeln, — finden wir unter den französischen Forschern nur wenige; Laboulbène<sup>1)</sup> z. B. war einer der wenigen Autoren, die die Epithelialtheorie verteidigten.

Allerdings nannten die französischen Autoren, die sich zur Epitheltheorie bekannten, alle Carcinome Epitheliome.

Mit dieser Bezeichnung, die früher, wie wir gesehen haben, nur für das Cancroid angewendet wurde, wollten die französischen Forscher solche Geschwülste belegen, welche ihre Entstehung einer abnormen Wucherung der Epithelzellen (der äußeren Haut und der Schleimhaut) verdanken. So faßte z. B. Ch. Robin das Encephaloid, den Squirrh und das Cancroid unter dem Namen Epitheliom zusammen.

Wir müssen diese Wandlung in der Krebsbenennung bei den Franzosen im Auge behalten, um nicht irrtümlichen Auffassungen zu verfallen.

Teilweise Anhänger der Epitheltheorie waren besonders Cornil,<sup>2)</sup> Ranvier<sup>3)</sup> und Demouchy.<sup>4)</sup> welche den Krebs als eine epitheliale Neubildung ansahen, die sowohl von den Drüsen, als auch vom Bindegewebe ihren Ursprung nehmen kann.

Nach Cornil verschwindet beim Drüsenkrebs die Wandung der Drüsen, und es findet eine abundante Zellwucherung in das Gewebe statt. Diese Zellen liegen frei nebeneinander in einem Netzwerk von Bindegewebsbalken und erzeugen so den alveolären Bau.

Auch in späteren Arbeiten betonen Cornil und Ranvier<sup>5)</sup> besonders die Wichtigkeit des Stromas beim Carcinom. Dieses sei der Typ des Bindegewebes, während das Epitheliom der Typ des Epithelgewebes wäre. Das Stroma enthält die ernährenden Bestandteile der Geschwulst, Gefäße und Lymphgefäße.

Die Lymphzwischenräume im Bindegewebe vergrößern sich und bilden unregelmäßige Alveolen mit anastomisierenden Ausläufern.

„Le carcinome,“ sagen die Autoren, „est une tumeur, composée d'un stroma fibreux, limitant des alvéoles, qui forment par leurs communications un système caveux: ces alvéoles sont remplies de cellules libres, les unes par rapport aux autres, dans un liquide, plus ou moins abondant.“

Der Tumor wächst aus sich heraus, oder durch kontinuierliches, oder diskontinuierliches Ergreifen der Nachbargewebe. Die Drüsen brauchen nicht immer carcinomatös zu entarten und zeigen oft nur eine entzündliche Reaktion.

Die französischen Forscher standen aber zu dieser Zeit, wie

<sup>1)</sup> Nouveaux éléments d'anat. pathol. Paris 1879.

<sup>2)</sup> l. c. S. 290. Cit. auch: a) Recherches sur la structure de la muqueuse du col utérin Journ. de l'anat., 1864, p. 386; b) Mém. sur les tumeurs épithéliales du col de l'utérus (Journ. de l'anat., 1864, p. 472 ff. u. 627 ff.); c) Sur la production des tumeurs épithéliales sur les nerfs (Journ. de l'anat., 1864, p. 183; d) Artikel „Carcinome“, Dict. Dechambre, p. 364.

<sup>3)</sup> Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 1866.

<sup>4)</sup> L'épithéliome pavimenteux. Paris 1867, mit 2 Tafeln.

<sup>5)</sup> Manuel d'Histolog. pathol., 1873.

wir schon vorhin erwähnt haben, fast alle noch auf dem Boden der Blastemtheorie. Als diese nun durch die Arbeiten Virchow's und seiner Schüler stark erschüttert wurde, griff Robin, der, wie wir schon an einer anderen Stelle erörtert haben (S. 227), einer der ersten Autoren war, der den epithelialen Ursprung vieler Geschwülste betonte, auf eine andere Hypothese zur Stütze der Blastemtheorie zurück.

Er behauptete,<sup>1)</sup> daß, wenn der Krebs entsteht, das aus der Verflüssigung der Embryonalzellen hervorgehende Blastem schon vorhanden ist, und dann geht die Substitution der dem Tumor eigenen Elemente für die normalen des Gewebes, in welchem er entspringt, vor sich.

Diese Robin'sche Substitutionstheorie fand allerdings nicht viel Anhänger.

Die meisten französischen Autoren huldigten der sogenannten „Théorie mixte“, d. h. der Entstehung des Krebses sowohl aus dem Epithel, als auch aus dem Bindegewebe. Die erste Art bezeichneten sie also als „Epitheliom“, das dem Waldeyer'schen Carcinom entsprach, die zweite Art nannten sie „Carcinom“, entsprechend der Virchow'schen Theorie von dem Ausgangspunkt des Krebses.

Labbé und Coyné<sup>2)</sup> und Lanceraux<sup>3)</sup> waren Anhänger dieser Théorie mixte.

Die Abstammung des Krebses von den Endo- und Perithelien der Blutgefäße verteidigte Démiéville<sup>4)</sup> (Assistent von Langhans in Bern).

Die englischen Autoren faßten den Begriff Krebs nicht präzise genug. Unter „Cancerous growth“ verstanden sie alle möglichen Neoplasmen, wie Lymphom, Sarkom etc.

Die deutschen Forschungen blieben auch hier nicht ohne Einwirkung; allein keine von den aufgestellten Theorien über die morphologische Entstehungsart des Krebses hatte hier die Oberhand gewonnen.

Wir finden unter den englischen Autoren noch im Beginn der 80er Jahre Anhänger der Bindegewebstheorie, z. B. in Creighton.<sup>5)</sup> Dieser Forscher behauptete, daß das in Wucherung geratene Drüsenepithel die Membrana propria durchbricht und das umgebende Gewebe infiltriert. Dann aber wandeln sich die Bindegewebszellen durch Infektion von seiten dieser Epithelzellen in Krebszellen um, und da dies an vielen Punkten selbständig vor sich geht, so entsteht der alveoläre Bau. (Cfr. auch die Infektionstheorie von Maier S. 254.)

Die Epithelialtheorie allein hatte noch keinen Eingang bei den englischen Krebsforschern gefunden. Die meisten Autoren huldigten auch hier einer „Théorie mixte“, und besonders erfreute sich neben der Epithelialtheorie die Classen'sche Lehre großer Beliebtheit.

Woodward<sup>6)</sup> z. B. schloß sich vollständig der Classen'schen

<sup>1)</sup> Artikel Cancer. Dict. 1865.

<sup>2)</sup> Traité des tumeurs bénignes du sein. Paris 1876.

<sup>3)</sup> Traité d'Anat. pathol. Paris 1879.

<sup>4)</sup> Ueber die Pigmentflecke der Haut. Virchow's Archiv, Bd. 81, 1880, S. 333.

<sup>5)</sup> On the infection of the connective tissue in scirrhus cancers of the breast (Journ. of anat. and physiol., XIV, p. 29).

<sup>6)</sup> Smithsonian miscell. collect. 266 (cfr. Schmidt's Jahresber., Bd. 185).

Theorie von der Entstehung der Krebszellen aus ausgewanderten, weißen Blutzellen an, während (George Thin<sup>1)</sup>) Anhänger der Epithel- und der Classen'schen Theorie war.

Auf den Virchow'schen Standpunkt, daß ein Epitheliom erst dann entstehe, wenn die Wucherung die Grenzen des betreffenden Gewebes überschritten hätte, stellte sich H. Arnott.<sup>2)</sup> Die Köster'sche Theorie fand einen Vertreter in Hoggan,<sup>3)</sup> der eine carcinomatöse Umwandlung der Lymphendothelien beobachtet haben wollte.

Bemerkenswert aus dieser Zeitepoche der englischen Krebsforschung ist eine, von Campbell de Morgan,<sup>4)</sup> einem hervorragenden englischen Chirurgen, aufgestellte Theorie, die allerdings erst viel später, wie wir noch weiterhin sehen werden, von Grawitz und seinen Schülern ausgebaut wurde. Morgan ist ein Verteidiger der lokalen Entstehung des Krebses. Charakteristisch für den Beginn der Erkrankung wäre die regellose Anhäufung von großen Zellen, die ohne Membran vom Nachbargewebe abgesondert sind. Morgan hält diese Zellen für embryonaler Natur und nennt sie Schlummerzellen, die durch einen Reiz erst zur Wucherung angeregt werden.

### **Das Endotheliom. Weitere Modifikation der Remak'schen Keimblätterlehre. Genauere Untersuchungen über die Abstammung des Endothels und Epithels.**

Trotzdem die Epitheltheorie alle übrigen Theorien verdrängte, schien die Virchow'sche Lehre doch noch eine scheinbare Stütze in dem Endothelkrebs zu finden, dessen histogenetischer Ursprung aus den Lymphgefäßendothelien von guten und sorgfältigen Beobachtern nachgewiesen werden konnte.

Wir haben gesehen, wie Köster den Nachweis zu führen versucht hat, daß alle Carcinome von den Endothelien der Lymphgefäße ihren Ausgangspunkt nehmen, durch direkte Umwandlung der Endothelien in Epithelien; — wir haben ferner gesehen, daß Waldeyer die Köster'sche Lehre zu widerlegen suchte, obwohl er die Möglichkeit nicht bestritt, daß auch in seltenen Fällen vom Endothel eine Geschwulst ausgehen könne, jedoch handle es sich dann nicht um ein Carcinom, sondern um ein „Lymphangioma medullare“.

Es kamen dann viele kasuistische Mitteilungen über Geschwülste, die von den Endothelien ihren Ursprung nehmen; bald aber regten sich auch Zweifel über die echte Geschwulstnatur dieser pathologischen Erscheinungen. Neelsen (S. 285) hielt den Endothelkrebs für eine „Infektionsgeschwulst“, bei der die Endothelzelle durch eine Entzündung an Ort und Stelle sich umwandle, und diese Anschauung fand bei Klinikern und Anatomen großen Anklang.

Unter den verschiedenartigsten Bezeichnungen wurden nun diese,

<sup>1)</sup> Brit. med. Journ., 1. April 1876.

<sup>2)</sup> Cancer its varieties, their histology and diagnosis. London 1872 (Med. Times and Gaz. 20. 4. 1872).

<sup>3)</sup> Transact. of pathol. Soc. XXIX, p. 384.

<sup>4)</sup> 1811—1876. Wir kommen auf diesen Forscher bald noch ausführlicher zurück. The origin of cancer. London 1872.

von den Endothelien ausgehenden Tumoren beschrieben. Waldeyer<sup>1)</sup> nannte eine solche Geschwulst Lymphangioma medullare, — als Pleuritis carcinomatosa wurde sie von Perls<sup>2)</sup> beschrieben, — als Lymphangitis carcinomatosa von Schottelius,<sup>3)</sup> als Lymphangitis proliferans von Schweninger,<sup>4)</sup> als Lymphangitis hyperplastica von Baumgarten,<sup>5)</sup> der bei einfachen, entzündlichen Prozessen eine eigentümliche Veränderung der Lymphgefäßendothelien der Darmwand beobachtete, wobei dieselben ein epithelähnliches Aussehen erhalten sollen.

Erst in neuerer Zeit wurde wieder die echte Geschwulstnatur dieser, von den Endothelien ausgehenden Affektionen betont.

Die Schwierigkeit der Lösung dieser Frage beruhte, wie wir gesehen haben, hauptsächlich darin, daß man bis jetzt noch allgemein an der von Remak und His begründeten Keimblätterlehre festhielt. Hielt doch noch im Jahre 1887 Alberts<sup>6)</sup> eine rationelle Einteilung der Geschwülste nur auf Grund der His'schen Drei-keimblätterlehre für möglich; demnach teilte er die Geschwülste ein:

- I. in Epitheliome (Papillome, Adenome, Cysten, Carcinom);
- II. in Bindegewebstumoren (Fibrom, Lipom, Chondrom, Osteom, Sarkom, Angiom, Myom, Neurom, Gliom) und
- III. in Misch- und teratoide Geschwülste.

Dieselbe Einteilung machte auch Ziegler noch in der 7. Auflage seines Lehrbuchs der allgemeinen, pathologischen Anatomie, nur daß er die zweite Gruppe direkt von dem mittleren Keimblatt ableitete, obwohl, wie wir bald sehen werden, auch vom mittleren Keimblatt Epithelien hervorgehen.

Auf dieser Lehre fußte ja auch die von Thiersch und Waldeyer aufgestellte Epithelialtheorie, und es war nach diesen Autoren fast ausgeschlossen, daß auch vom Endothel, das vom mittleren Keimblatt seinen Ursprung nahm, ein echtes Carcinom sich entwickeln könne.

Eine Modifikation hatte diese Keimblattlehre schon, wie wir gesehen haben (S. 256), durch Bambecke und Goette erfahren, indem letzterer z. B. bei der Forelle aus dem umgeschlagenen, oberen Keimblatt auch das mittlere hervorgehen läßt.

Eine vollständige Umwälzung in der Lehre von den Keimblättern wurde aber durch die Untersuchungen von O. u. R. Hertwig<sup>7)</sup> herbeigeführt.

Remak und His hatten die drei Keimblätter, die nach ihrer Lehre direkt aus der Furchung hervorgehen, als gleichwertig angesehen. Späterhin aber fand man, daß das mittlere Keimblatt

<sup>1)</sup> Cfr. S. 260.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 56.

<sup>3)</sup> Fall von primärem Lungenkrebs. I.-D. Würzburg 1874.

<sup>4)</sup> Annalen des städt. allg. Krankenhauses, München 1878, Bd. I. Cfr. auch A. Fränkel, Berliner klin. Wochenschr., 1892, Nr. 21. Ehrlich: Ueber das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. I.-D. Marburg 1891. Japha: Ueber primären Lungenkrebs. I.-D. Berlin 1892.

<sup>5)</sup> Zentral-Blatt für d. med. Wiss., 1882, Nr. 3.

<sup>6)</sup> Das Carcinom in historischer und experimentell pathologischer Beziehung. Jena 1887.

<sup>7)</sup> O. und R. Hertwig: Die Oöomtheorie. Versuch einer Erklärung des mittleren Keimblattes. Jena 1881, und O. Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere, 1886, I. Abt., S. 138 ff.

erst sekundär durch Abspaltung von dem inneren Keimblatte sich bilde.

Die neueren Forschungen Hertwig's ergaben, daß in Wirklichkeit nur zwei Keimblätter vorhanden sind.

### I. Das äußere Keimblatt.

Aus diesem entwickeln sich die Epidermis, Haar, Nägel, Epithel der Hautdrüsen, zentrales Nervensystem, Epithel der Sinnesorgane und die Linse.

### II. Das primäre, innere Keimblatt.

1. Darmdrüsenblatt oder sekundäres, inneres Keimblatt (aus diesem entwickelt sich das Epithel des Darmkanals und der Harnblase);
2. die mittleren Keimblätter.
  - A. Ursegmente.  
aus diesen entsteht die quergestreifte, willkürliche Muskulatur.
  - B. Seitenplatten.  
aus diesen entwickeln sich das Epithel der Pleuro-peritonealhöhlen, die Geschlechtszellen und die epithelialen Bestandteile der Geschlechtsdrüse, das Epithel der Niere und des Harnleiters.
3. die Chordaanlage;
4. der Mesenchymkeim oder das Zwischenblatt; aus diesem entwickeln sich die Binde-substanzen, die Gefäße, das Blut, die lymphoiden Organe, die glatte und quergestreifte, nicht willkürliche Muskulatur.

Auch aus diesen neuen Forschungen in der Entwicklungsgeschichte ergibt sich die Tatsache, daß keine von diesen Anlagen in die andere übergeht, sobald sie differenziert sind; aus Bindegewebe kann durch Metaplasie niemals Epithel entstehen.

Die scharfe Abgrenzung zwischen Endothel und Epithel ließ sich nach diesen Ergebnissen nicht mehr so genau durchführen. Allgemein anerkannt wurde der Ursprung des Epithels der Leibeshöhlen aus den Seitenplatten (II. 2. B. der Hertwig'schen Tabelle), also aus einem Teile des mittleren Keimblattes, das daneben noch wahre epitheliale Gebilde liefert, nämlich das Epithel der Geschlechtsdrüsen, Nieren und Ureteren.

Man bezeichnete nunmehr als Endothel die Auskleidungszellen der Saftspalten, Lymph- und Blutgefäße, hingegen war es fraglich, ob die Zellen der Pleura und des Peritoneums dazu gerechnet werden dürften. Die Autoren waren sich auch jetzt noch nicht einig, woher das Endothel stammt.

Ziegler<sup>1)</sup> zählte den von den serösen Häuten ausgehenden Endothelkrebs zu den echten Epithelialkrebsen, indem nach seiner Behauptung dieses Endothel, als den Cölomsäcken ursprünglich angehörig, den Epithelien im engeren Sinne zuzuzählen sei.

Weitere Untersuchungen von C. K. Hoffmann<sup>2)</sup> bei Acanthias

<sup>1)</sup> Lehrbuch der allgemeinen und spez. pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 217.

<sup>2)</sup> Morph. Jahrb., 1893, Bd. 19, Heft 4.





stimmter, entwicklungsgeschichtlicher Herkunft, zu denen die Zellen, die die Gefäße und die Lymphspalten auskleiden, gehören (Virchow's epitheloide Zellen).

Die Bezeichnung Endothel hat His in die Pathologie eingeführt (cfr. S. 225). Aber, nachdem durch genauere Untersuchungen die Keimblätterlehre wesentliche Modifikationen erlitten hatte, änderte späterhin His selbst seine Ansichten über Endothel und Epithel,<sup>1)</sup> entsprechend den Ergebnissen der neueren Forschung.

Im allgemeinen erkannten die Anatomen eine besondere Gewebsart Epithel nicht an, und Klaatsch<sup>2)</sup> sagt direkt auf Grund der neueren entwicklungsgeschichtlichen Erfahrungen, daß Epithel sich als Auskleidung eines jeden Hohlraumes bilden kann, gleichgültig von welchem Gewebe, auch vom Mesoderm. Der Carcinombegriff kann also auch auf die Geschwülste der serösen Höhlen und Gefäße ausgedehnt werden.

Nach den neuesten Forschungen stellt sich die Bezeichnung Epithel also nur als ein morphologischer Begriff dar, und es steht nichts im Wege, auch von Angioepithelien (d. h. Gefäßendothelien) zu sprechen (Hansemann,<sup>3)</sup> Marchand<sup>4)</sup>).

Unter Epithelien verstehen also die neueren Forscher nur Zellen in einer bestimmten Situation,<sup>5)</sup> nicht solche von bestimmten, morphologischen Eigenschaften.

Aber eine Umwandlung von Bindegewebszellen in Epithelzellen wird nicht anerkannt.

Das Charakteristische beim Epithel besteht in seiner Lagerung zu Zellverbänden. „Wenn aber diese Zellen,“ sagt Hansemann, „ihren Platz wechseln, wenn sie in das Innere von Geweben eindringen, sich aus ihren Epithelverbänden lösen und dadurch ihre bipolare Gestalt einbüßen, die durch das Zusammenliegen der Zellen entsteht, so ist man weder berechtigt, noch imstande, sie als Epithelzellen zu erkennen und sie als solche zu bezeichnen.“

Die Parenchymzellen einer Geschwulst können von Epithelien abstammen, und doch braucht die Geschwulst keine epitheliale zu sein, wenn sich die Zellen nicht wieder zu Epithelverbänden vereinigen, und andererseits können sich Zellen in einer Geschwulst zu Epithelien vereinigen, so daß die Geschwulst nach ihrer Definition eine epitheliale genannt werden muß, und doch stammen ihre Parenchymzellen von Binde substanzzellen.“

Wir haben an dieser Stelle die Epithel- und Endothelfrage bis in die Neuzeit verfolgt und gesehen, wie sich die Auffassung über das Epithel allmählich geändert hat.

Nach dieser Abschweifung kehren wir wieder zu unserer Frage zurück: Gibt es einen Krebs, der auch vom Endothel seinen Ausgangspunkt nimmt?

<sup>1)</sup> Lecithoblast und Angioblast der Wirbeltiere. Königl. Sächs. Ges. der Wissenschaften, Bd. 26. (Cfr. auch S. 256).

<sup>2)</sup> Ueber den jetzigen Stand der Keimblattfrage. Münchener med. Wochenschr., 1890, Nr. 6.

<sup>3)</sup> l. c. S. 296 p. 12.

<sup>4)</sup> Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, 1899, S. 53.

<sup>5)</sup> Uebrigens hat schon Waldeyer auf diese Eigenschaft der Epithelzelle hingewiesen. Cfr. S. 257.



Nach Volkmann jedoch kann von den Endothelien der Lymphgefäße allein nie ein Endotheliom sich bilden, sondern nur von den Endothelien der Saftspalten. Die anderen Autoren hätten Saftspalten und Lymphgefäße miteinander verwechselt. Die Lymphgefäßendothelien werden von den Endothelien der Saftkanäle aus zur Wucherung gereizt und wirken gleichsam wie ein infektiöser Reiz auf dieselben.

v. Recklinghausen<sup>1)</sup> sprach direkt von einem infizierenden Keim (corpuskulärer oder fermentartiger Natur), der gleichsam befruchtend auf die Endothelien einwirkt und sie zur Wucherung anreizt, aber Ribbert<sup>2)</sup> bestreitet diese Annahme; der Tumor wächst, wie wir noch späterhin erörtern werden, aus sich selbst heraus, — die Endothelien geraten nur in entzündliche Wucherung und beteiligen sich nicht am Aufbau.

Zu derselben Ansicht bekannte sich auch Borst.<sup>3)</sup>

Welche Veränderung die Endothelzellen durch solch einen entzündlichen Reiz erleiden, beschrieb Cornil.<sup>4)</sup> Die platten Zellen werden kuglig, entsenden lange Fortsätze in das auflagernde Fibrin, gehen in dasselbe hinein und verbinden sich mit den Nachbarzellen, die der gleiche Reiz getroffen hat, durch Anastomose.

Nach Volkmann ist die Zahl der vorkommenden Endotheliome größer, als in den Lehrbüchern angegeben. Die meisten Speicheldrüesengeschwülste z. B. sind Endotheliome.

Überall, wo Endothel sich als Auskleidung befindet, kann sich auch ein Endotheliom entwickeln. Endothel findet sich nun als Auskleidung in den Saftspalten des fibrösen Bindegewebes, in den Lymph- und Blutgefäßen. (Allerdings entwickeln sich aus den Blutgefäßendothelien sehr selten Geschwülste.)

Am häufigsten nehmen die Endotheliome ihren Ursprung aus den Endothelien der Saftspalten. (Interfaszikuläre Endotheliome Ackermann's.)<sup>5)</sup> In der Regel jedoch ist der Ausgangspunkt des Endothelioms eine Kombination von mehreren Endothelarten, z. B. der Saftspalten und Lymphgefäße. Auch aus dem Perithel der Blut- und Lymphgefäße können sich Neubildungen entwickeln (Peritheliome, z. B. der Pia, der Hoden etc.).

Auch der anatomische Bau der Endotheliome ist nach Volkmann eigenartig. Charakteristisch ist besonders die Anordnung der Geschwulstzellen zu Strängen und Schläuchen.

Der Beginn eines aus den Endothelien der Saftspalten sich bildenden Endothelioms ist nun nach Volkmann folgender:

Die Zellen werden größer, färben sich stark mit Eosin, und es findet eine lebhaftige Zellteilung statt. Die Zellen liegen der Länge nach in den Spalten und werden durch gegenseitigen Druck polygonal, nur die beiden Endzellen der Reihe oder des Zellstranges laufen spindelförmig zu und gehen in die platte Zellform der benachbarten Endothelien über. Die schmalen Zellstränge verdicken

<sup>1)</sup> Naturwissensch. med. Verein zu Straßburg, 19. 2. 1897. (Cfr. auch S. 235 und 242.)

<sup>2)</sup> Hugo Ribbert (Zürich): „Ueber Rückbildung von Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste.“ (Bibliotheca Medica. Herausgegeben von Pontick und Weigert. Stuttgart 1897. C., Heft 9, S. 1–74, gr. 4<sup>o</sup>.) Wir kommen auf diese Arbeit noch späterhin zurück.

<sup>3)</sup> Verhandl. der phys. med. Gesellschaft Würzburg, Bd. 31.

<sup>4)</sup> Archiv de Méd. expér., 1897, Bd. 9, p. 9.

<sup>5)</sup> Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. 233/34.

sich, gehen in Zellbalken und kompakte Zellmassen über, ähnlich wie die Carcinomzapfen; aber diese stehen mit dem Bindegewebe nicht im Zusammenhang, die Endothelien sind immer erhalten, während das Endotheliom mit dem Bindegewebe in innigem Zusammenhang steht, wobei das Endothel nicht erhalten bleibt.

Die Form der Endothelien kann nun nach Volkmann mannigfacher Art sein, von der normalen Endothelzelle mit dem dünnen, stark abgeplatteten Protoplasmaleib und einem ovalen, relativ dicken Kern, kommen alle möglichen Uebergänge zu epithelialen und bindegewebigen Formen vor.

Die für Carcinome charakteristischen „Schichtungskugeln“ (zwiebelartige Form) beobachtet man auch in Endothelgeschwülsten. Die Schichtungskugeln sind nach Volkmann immer ein Zeichen der Degeneration, — im Zentrum findet man stets ein Degenerationsprodukt (Kalkablagerung, hyaline oder colloide Degeneration). Die Anordnung der Zellen um solche hyaline Kugeln macht oft einen drüsenartigen Eindruck, deshalb kamen auch häufig Verwechslungen mit Drüsenepithel vor.

Eine besondere Sekretionsfunktion der Endothelzellen ist für das Wachstum des Tumors charakteristisch. Zunächst entsteht im Zentrum des Protoplasma der Endothelzelle eine Vakuole mit einem hellen, glänzenden Tropfen, der scharf begrenzt ist. Dieser Tropfen quillt auf, vergrößert sich und nimmt allmählich das ganze Protoplasma in sich auf, der Kern bleibt als halbmondförmiger Vorsprung den kugeligen Gebilden aufliegend. Dann platzt die Membran, der flüssige Inhalt tritt als Schleim zwischen die umgebenden Zellen und komprimiert sie. Die alte Zelle wird kugelförmig und bleibt erhalten, der Kern degeneriert und wird hyalin, es bilden sich hyaline Klumpen. Wir haben hier also denselben Vorgang, wie ihn Hauser und Heilmann (cfr. S. 246) bei der Entstehung des Gallertkrebses beschrieben haben; auch die Epithelzelle sezerniert ein gallertiges Produkt. Es handelt sich bei diesem Problem nur um die Frage: Ist die Schleim- resp. Gallertproduktion ein Degenerationsprodukt der Zellen oder ein Sekretionsprodukt derselben?

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die Meinungen der Autoren in dieser Hinsicht geteilt waren.<sup>1)</sup>

Volkmann schrieb der Endothelzelle eine aktive Schleimproduktion zu, unter Erhaltung der Zelle; durch die ausgetretenen Tropfen sehen die Zellstränge perlschnurartig aus.

Beim weiteren Wachstum der Geschwulst wird die Struktur durch kompakte Zellmassen zwar sehr verwischt, aber ein alveolärer Typus bleibt schließlich doch erkennbar.

Volkmann bestreitet ganz entschieden, daß von den Endothelien der Lymphgefäße allein oder von den der serösen Häute, wie dies z. B. Glockner u. Mulert (cfr. S. 298) behaupteten, ein Endotheliom sich entwickeln könne,<sup>2)</sup> nur in Gemeinschaft mit den

<sup>1)</sup> Cfr. auch Sattler l. c. S. 274. Cramer: Ueber multiple Angiosarkome der Pia mater etc. I.-D. Marburg 1888. Ernst: Ueber Psammome, Ziegler's Beiträge. Bd. XI. Heft 2.

<sup>2)</sup> Außer den S. 285 ff. angeführten Autoren huldigten dieser Ansicht noch: Eppinger (Pleuraendotheliom), Prager med. Wochenschr. 1876, S. 82, und Rossier (Contribution à l'étude du cancer primitif de la plèvre), Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat., 1893, Bd. 12, S. 103.

Endothelien der Saftkanäle können die Endothelien der Lymphgefäße und serösen Häute sich zu Endotheliomen entwickeln.

Ziemlich zahlreich waren die kasuistischen Mitteilungen über beobachtete Pleuraendotheliome.<sup>1)</sup>

Gerade bei dieser Form von Endotheliomen suchte man besonders zu erforschen, inwieweit die Endothelien der Pleura sich aktiv an dem Aufbau der Geschwulst beteiligen, und hier zeigte es sich nun bei genauer mikroskopischer Untersuchung, daß das Endothel der Pleura dabei oft eine vollständig passive Rolle spielt.

Man hatte bisher stets das Verschwinden des Endothels bei der Tumorbildung als ein Zeichen dafür angesehen, daß es als Basis der Neubildung diene.

L. Pollmann<sup>2)</sup> (Erlangen) nun wies nach, daß das Verschwinden der Endothelzellen dort, wo sich Geschwulstelemente befinden, darauf zurückzuführen sei, daß jene, wenn sie mit Neoplasmazellen in Berührung kommen, anschwellen und so in ihrer Form von den letzteren nicht unterschieden werden können, da die Geschwulstzellen den Habitus der gereizten Endothelzellen besitzen.

Zwischen einem von den Epithelien und einem von den Endothelien ausgehenden Reiz besteht auch, nach Pollmann, ein großer Unterschied.

Wenn z. B. Epithelien in die Saftspalten des Bindegewebes hineinwuchern, dann geraten die Zellen der Saftspalten in eine lebhafte Wucherung. Nach einiger Zeit aber nehmen sie die Form an, die ihnen physiologischerweise in Berührung mit Epithelien zukommt; sie legen sich als häutchenförmige Gebilde zwischen Epithel und Stützsubstanz. Wenn aber Endothelzellen in die Saftspalten gelangen, so üben sie einen anderen Reiz aus wie die Epithelien (da diese fremdes Gewebe für die Endothelien sind). Die Endothelzellen treffen auf verwandte Gebilde, und diese nehmen dann durch Anschwellen des Kerns und des Protoplasma dieselbe Form wie die Geschwulstzellen an.

Waldeyer hatte (cfr. S. 240) auf den morphologischen Unterschied zwischen Bindegewebs- und Epithelzellen aufmerksam gemacht, während Pollmann das biologische Moment als Unterscheidungsmerkmal in den Vordergrund stellte.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale zwischen Epithel- und Endothelkrebs nach der pathologisch-anatomischen Seite hatte Schulz (cfr. S. 285) schon geschildert. Jedoch waren diese Angaben noch nicht charakteristisch genug, und Vitalis Müller<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Die älteste, hierher gehörige Beobachtung rührt wohl von de Massy (Gaz. des hôp., März 1867) her. Außer bei den S. 285 bereits genannten Autoren finden sich Mitteilungen über Pleuraendotheliome bei Eberth (Virchow's Archiv, 1870); Malassez (Arch. de physiol., 1876, Ser. II, Vol. III, p. 351); Gay (Boston med. and surg. Journ., 1876); Hubl (Wiener med. Wochenschr., 1879, Nr. 52); Hofmöl (Archiv f. Kinderkrankh., Bd. 7, 1885, Heft II); Riedinger (Deutsche Chirurgie, 1888); Biggs (Proceeding of the New York Pathol. Society, 1891); Fränkel (Berliner klin. Wochenschr., 1892, Nr. 21); Pétriaux (Réflexions sur quelques cas de Tumeurs de la plèvre, Thèse Paris 1893) u. a. Außerdem findet man eine genauere Literaturangabe noch bei Max Podak: Zur Kenntnis des sog. Endothelkrebses der Pleura und der Mucormykosen des menschlichen Respirationsapparates. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 63, 1899, S. 1. (Aus der Lichtheim'schen Klinik in Königsberg.)

<sup>2)</sup> Ein Endothelioma der Pleura und des Peritonäums mit eigenartiger Ausbreitung in den Blutgefäßen der Leber und Milz (Ziegler's Beitr., Bd. 26, p. 37).

<sup>3)</sup> Archiv f. Gynäkologie, Bd. 42, II.



Auch klinisch verläuft das Endotheliom anders als der Epithelialkrebs.<sup>1)</sup> Es findet kein schrankenloses Eindringen der Wucherung in das Nachbargewebe statt, wie beim Epithelialkrebs, — auch tritt die Wucherung von Anfang an mehr diffus auf.

Als klinische Symptome des Pleuraendothelioms sind hervorzuheben: Die Verdrängungserscheinungen gehen nach der Punktion nicht zurück, — man muß bei der Punktion stark aspirieren, — es findet schnell wieder eine Flüssigkeitsansammlung statt und an den Punktionsstellen finden sich oft die schon von älteren Beobachtern beschriebenen Impfmastasen vor.<sup>2)</sup>

Neben dem Pleuraendotheliom nahmen das meiste Interesse in Anspruch die von den Endothelien der Blutgefäße ausgehenden Neubildungen.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, welche Schwierigkeiten die Beurteilung der von den Wandelementen der Blutgefäße ausgehenden Neubildungen verursachte. Gussenbauer (S. 249) hatte seinerzeit nachgewiesen, daß nicht nur die Intima, sondern noch vielmehr die Media und Adventitia in ihren zelligen Elementen oft die Basis für Neubildungen (Krebskörper) abgeben. Gussenbauer führte damals diese Art der Krebsentstehung als Stütze für die Virchow'sche Bindegewebstheorie ins Feld, im Gegensatz zu seinem Lehrer Billroth, der sich zu dieser Zeit schon zur Epithelialtheorie bekannte.

Der Lymphgefäßendothelwucherung legte Gussenbauer damals nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Volkmann<sup>3)</sup> jedoch behauptete, daß die von den Endothelien der Blutgefäße allein ausgehenden Neubildungen zu den größten Seltenheiten gehören.

Nur sehr vereinzelte Beobachtungen sind in dieser Beziehung von Maurer,<sup>4)</sup> Nauwerck,<sup>5)</sup> Kolaczek<sup>6)</sup> und Waldeyer<sup>7)</sup> gemacht worden.

Nur im Zusammenhang mit Wucherungen der Endothelien der Saftspalten und Lymphgefäße kommen auch Neubildungen, die von den Endothelien der Blutgefäße ausgehen, nach Volkmann, etwas häufiger vor.

Nun hatte man auch beobachtet, daß von dem Perithel der Blut- und Lymphgefäße ebenfalls Neubildungen sich entwickeln können (besonders der Pia, Hoden- und Speicheldrüsen). Man nannte diese Geschwülste Peritheliome, andere wieder, wie z. B. v. Hippel<sup>8)</sup> Angiosarkome, Waldeyer (cfr. S. 274) plexiforme Angiosarkome, identisch mit Cylindrom (cfr. S. 271 ff.).

Nach Volkmann jedoch spielen die Blutgefäße bei den Endotheliomen eine untergeordnete Rolle und das Perithel steht in keiner

<sup>1)</sup> Cfr. auch N. Tanaka: Ueber die klinische Diagnose von Endotheliomen etc. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 51, 1899, S. 209.

<sup>2)</sup> Cfr. die Mitteilung von Reineke, l. c. S. 260.

<sup>3)</sup> l. c. S. 298.

<sup>4)</sup> Ein eigentümlicher Fall von Angiosarkom. I.-D. Halle 1883.

<sup>5)</sup> Am Oberschenkel (Virchow's Archiv, Bd. 111, S. 211).

<sup>6)</sup> Am Oberkiefer (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 9, S. 13 u. 183).

<sup>7)</sup> Am Hoden als Myxoma intravasculare arborescens tuniculi spermatici beschrieben (Virchow's Archiv, Bd. 44).

<sup>8)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 14, 1893, S. 370. Hier findet sich auch eine streng kritische Literaturanalyse.

wollte das unterscheidende Merkmal zwischen Carcinom und Endotheliom in einer „intrakanalikulären Papillenbildung“, den „Corps oviformes Malassez“<sup>1)</sup> gefunden haben. Wenn bei einem Tumor das hyalin degenerierende Stroma knopfartige Einstülpungen — das Wandepithel vor sich herdrängend — in die Hohlräume der Geschwulst macht, so spräche das für Endotheliom.

Pick<sup>2)</sup> jedoch hält diesen Vorgang für nur selten vorkommend und glaubt als sicheres, anatomisches Zeichen des Endothelioms den Nachweis der zugespitzten kleinen Zellstreifen im Bindegewebe, die absolut keine Endothelauskleidung zeigen, ansehen zu müssen.

Für die Diagnose des Pleuraendothelioms in pathologisch-anatomischer Beziehung waren stets auch die morphologischen Bestandteile des Exsudats maßgebend:

1. Starker Blutgehalt des Exsudats;
2. verfettete und vakuolisierte, in größeren oder kleineren Gruppen zusammenhängende Zellen;<sup>3)</sup>
3. zahlreiche mitotische und amitotische Kernteilungsfiguren;<sup>4)</sup>
4. der Nachweis von Glykogen in den Zellen.

Das Glykogen wurde in den gewucherten Endothelzellen zuerst von Oemicke<sup>5)</sup> nachgewiesen.

Genauere Untersuchungen stellte dann hierüber Driessen<sup>6)</sup> an. Durch das Glykogen (durch Jod dunkelbraun gefärbte Tropfen) wird die Zelle oft in ihrer Form verändert, sie wird kugelig, der Kern wird zur Seite gedrängt. Durch Wasser wird das Glykogen aufgelöst, und in Müller'scher Flüssigkeit entstehen durch Auswässerung dann große Lückenvakuolen und blasige Formen.

Die Befunde von Glykogen in Endotheliomen wurden von vielen Beobachtern wie z. B. von Volkmann,<sup>7)</sup> Podak,<sup>8)</sup> Best,<sup>9)</sup> Beck<sup>10)</sup> u. a. bestätigt.

Neben Glykogen wurde auch noch als charakteristischer Bestandteil in den Endothelzellen Fett nachgewiesen. Daß Glykogen und Fett zwei getrennte Substanzen sind, hat Driessen experimentell nachgewiesen.

Nun findet sich aber das Fett in den Endothelzellen nicht als Degenerations- sondern als Sekretionsprodukt. Den Beweis dafür, daß die Endothelzelle nicht eine indifferente, sondern eine funktionierende Zelle sei, hat für die Fettproduktion Carl Ritter<sup>11)</sup> erbracht, der Fett und Geschwulstzellen oft intracellulär mit gut erhaltener Zelle und normal färbbarem Kern fand. Uebrigens hatte schon vor Ritter Sata<sup>12)</sup> Fett in lebenden Zellen nachgewiesen.

<sup>1)</sup> Cf. S. 301 Anmerk. 1.

<sup>2)</sup> Archiv f. Gynäkologie, Bd. 48, Heft I.

<sup>3)</sup> P. Ehrlich: Charité-Annalen 1880, Jahrg. VII.

<sup>4)</sup> H. Rieder: Deutsches Archiv f. klin. Med., 1895, Bd. 54. Wir kommen auf diese Erscheinung noch späterhin zurück.

<sup>5)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med., 1875, Bd. 16.

<sup>6)</sup> Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Ziegler's Beitr., Bd. 12, 1893, S. 297.

<sup>7)</sup> Ibidem S. 298.

<sup>8)</sup> Cf. S. 301 Anmerk. 1.

<sup>9)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 23, 1898, S. 213.

<sup>10)</sup> Ibidem Bd. 25, S. 547.

<sup>11)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 50, p. 349 und Virchow's Archiv, Bd. 135. Den Beweis, daß die Epithelien die Gallerte sezernieren, hat, wie wir gesehen haben, cf. S. 246, Holmann zu erbringen versucht.

<sup>12)</sup> Ziegler's Beitr., 1900, Bd. 28, S. 461.



Echte Knochenendotheliome sind, nach Volkmann, sehr selten, er hat nur 13 gut beschriebene Fälle in der Literatur finden können.

Endotheliome durch Wucherung der Lymphspaltenendothelien = vier Fälle; durch Wucherung des Blutkapillarendothels und Perithels = sieben Fälle und aus den Saftspalten- und dem Blutkapillarendothel = zwei Fälle.

Die erste Beschreibung eines solchen Tumors wurde im Jahre 1866 von Lücke<sup>1)</sup> gegeben. Auch Volkmann beobachtete ein echtes Knochenendotheliom, das von Lucowicz<sup>2)</sup> in seiner Doktor-dissertation näher beschrieben wurde.

Lücke beobachtete in einem Knochenendotheliom Schleimcysten mit Zellschläuchen von myxomatösem oder indifferentem Typus, die sich hauptsächlich aus den spindelzellenartig veränderten Knochenmarkkörperchen entwickeln. Schichtungskugeln fanden sich in diesen Schläuchen nicht, aber häufig hyaline Zelldegeneration.

Diese Befunde wurden früher als charakteristisch für Knochen-carcinome angegeben, aber die Zellschläuche und Zellstränge sprechen für Endotheliom.

Auch der von K. Sudhoff (cfr. S. 283) beobachtete Fall von primärem, multiplem Carcinom der Wirbelsäule, gehört nach Volkmann's Untersuchungen zu den Endotheliomen.

Solche Fälle von multiplen, vom Knochenmark ausgehenden Endotheliomen wurden von Braun,<sup>3)</sup> De Vincentiis<sup>4)</sup> und von Carl Sternberg<sup>5)</sup> beschrieben, der sie mit dem sogenannten Krukenberg'schen Tumor identifizierte.<sup>6)</sup>

Weitere Beobachtungen über Knochenendotheliome rühren von Beck<sup>7)</sup> (Humerus, Ausgangspunkt von den Blutgefäßendothelien), Borrmann,<sup>8)</sup> Hildebrandt<sup>9)</sup> u. a. her.

Es häuften sich nunmehr die Veröffentlichungen über Endotheliome, die man in den verschiedensten Organen beobachtete.

Als erster beschrieb ein primäres Endotheliom des Darmes L. W. Ssobolew;<sup>10)</sup> schon viel früher hatte O. Lubarsch<sup>11)</sup> einen primären Krebs des Ileums beschrieben, dessen Ausgangspunkt von den Lieberkühn'schen Drüsen er nachweisen konnte, da er aber auf dem Standpunkt stand, daß echte Epithelien und Endothelien sich von allen Keimblättern bilden können, so schloß er sich der

<sup>1)</sup> Geschwülste in: Pitha-Billroth's Handbuch der Chirurgie, II, 1. Abt.

<sup>2)</sup> Ein Fall von Gallertgeschwulst der Os femoris. I.-D. Halle 1879.

<sup>3)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 43, S. 196.

<sup>4)</sup> Estratto d'atti d. R. acad. med. chir. Napoli 1877.

<sup>5)</sup> Zentral-Blatt f. allg. Pathol., Bd. XII, 15, 1901.

<sup>6)</sup> Cfr. Krukenberg: Ueber das Fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatöses), Archiv f. Gynäkol., Bd. 50, S. 287. Als charakteristisch für diesen Tumor, der bisher als Myxosarkom beschrieben worden war, sah Krukenberg kleine Häufchen, aus rundlichen, gequollenen Zellen bestehend an, deren Kern an die Seite gedrängt, dem Protoplasma sichelartig aufliegen. Es handelt sich also um eine schleimige Entartung der Epithelzellen in scirrösen Ovarialcarcinomen. (Cfr. auch G. A. Wagner: Wiener klin. Wochenschr., Nr. 20, 1902.)

<sup>7)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 25, p. 547 (cfr. daselbst auch die Literatur).

<sup>8)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 151.

<sup>9)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1891, Bd. 31, S. 263.

<sup>10)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 161, 1900 (daselbst findet sich auch die Literatur seit 1895).

<sup>11)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888, S. 280.

Ansicht Köster's an, der die Endothelien der Lymphgefäße als den Ausgangspunkt aller Carcinome ansah. Lubarsch bezeichnete deshalb diesen Darmtumor, obwohl er von dem Endothel seinen Ausgangspunkt nahm, als primären Krebs des Darms.

Fälle von Magenendotheliom beobachteten Fick<sup>1)</sup> und Jungmann;<sup>2)</sup> über Endotheliome des Uterus berichteten Amann jr.<sup>3)</sup> und Elisabeth Hurdon<sup>4)</sup> (Endotheliom der Cervix uteri). Ueber eine Endothelgeschwulst des Ovariums berichtete zuerst im Jahre 1879 Marchand,<sup>5)</sup> dann Pick<sup>6)</sup> und späterhin M. Graefe.<sup>7)</sup>

Bisher hatte man auch nur Parotiscarcinome beschrieben und erst Kaufmann,<sup>8)</sup> wies in einer hervorragenden Arbeit nach, daß es sich bei den meisten, als Carcinome der Parotis beschriebenen Tumoren um Mischgeschwülste, und nicht um Carcinome epithelialer Natur gehandelt hat. Die echten Carcinome der Parotis gehören, nach Volkmann, zu den größten Seltenheiten.

Auch die Carcinome der Submaxillardrüsen sind äußerst selten, und Volkmann konnte nur vier Fälle von echtem Carcinom in der Literatur finden.<sup>9)</sup>

Ebenso konnte bei den meisten, bisher als Carcinome des Gaumens beschriebenen Geschwülsten, der endotheliale Charakter nachgewiesen werden.<sup>10)</sup> Gerade diese Tumoren zeichnen sich durch langsames Wachstum aus; oft bleiben sie Jahrzehnte lang stationär.

Bemerkenswert ist noch, daß auch von dem Nodus caroticus sich Endotheltumoren bilden können. Die Carotisdrüse ist ein rudimentäres Organ, zwischen dessen Gefäßflechten Zellenhaufen liegen, die, nach Volkmann, als unentwickelt bleibende Gefäßbildungszellen aufgefaßt werden müssen. Diese epithelähnlichen, bindegewebigen Zellen liegen perithelial. Bei pathologischer Wucherung dieser Zellen bildet sich eine alveoläre Geschwulst, deren Alveolen hauptsächlich durch Blutgefäße gebildet werden (Marchand,<sup>11)</sup> Paltauf<sup>12)</sup>).

Von den Lymphdrüsen des Halses ausgehende Endotheliome wurden nur zweimal beobachtet (Hoffmann und Schottelius<sup>13)</sup> und Zahn<sup>14)</sup>).

Häufig nun ist das Endotheliom mit anderen Geschwülsten vergesellschaftet. Daß durch Wucherung von Knorpelzellen ein Krebs-

<sup>1)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1898, Bd. 48, S. 457.

<sup>2)</sup> Ein Fall von Endotheliom des Magens. I.-D. Würzburg 1892.

<sup>3)</sup> Ueber Neubildungen der Cervikalportion des Uterus. München 1892.

<sup>4)</sup> Bullet. of the John Hopkin's Hosp., IX, p. 186.

<sup>5)</sup> Zur Kenntnis der Ovarialtumoren. Halle 1879.

<sup>6)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 45.

<sup>7)</sup> Archiv f. Gynäkologie, 1904, Bd. 72, S. 373.

<sup>8)</sup> Das Parotissarkom (Langenbeck's Archiv, Bd. 26, S. 672).

<sup>9)</sup> Waldeyer: Virchow's Archiv, Bd. 55, S. 134. Zahn: Arch. d. Heilkunde, Bd. 15, 1874, S. 143. Jouliard: Du cancer de la glande-sous maxillaire, Thèse de Paris 1888. Einen Fall beobachtete Volkmann selbst, über den er in der Deutschen Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 41, S. 107 berichtete.

<sup>10)</sup> Cfr. Eisenmenger: Ueber die plexiformen Sarkome des harten und weichen Gaumens (aus der Albert'schen Klinik).

<sup>11)</sup> Festschrift zu Virchow's 70jährigem Geburtstag.

<sup>12)</sup> Ziegler's Beitr., 1892.

<sup>13)</sup> Als Granulationsendotheliom beschrieben in den Schriften der Marburger Gesellsch. zur Beförderung der Naturwissensch., 1881, S. 23.

<sup>14)</sup> Als Sarcoma alveolare epithelioides. Archiv der Heilkunde, Bd. 15, 1874, S. 143.

tumor entstehen kann, hat schon Otto Weber im Jahre 1866<sup>1)</sup> beobachtet. Nur glaubte damals Weber, daß aus den Knorpelzellen sich Zylinderepithelien entwickeln können. Daß aber aus Knorpelzellen ein echtes Endotheliom sich bilden kann, hat zuerst von Ohlen<sup>2)</sup> nachgewiesen; Mischgeschwülste von Endotheliom und Knorpelgeschwulst wurden z. B. von Wartmann<sup>3)</sup> beschrieben.

Familiäre Endotheliome, mit ausgesprochen epithelialem Charakter, beobachteten Eberth und Spude<sup>4)</sup> und zwar bei mehreren weißen Mäusen verschiedener Generationen. Trotzdem handelte es sich aber nach Eberth um Neubildungen mesodermalen Ursprungs, wegen der Lage im Unterhautgewebe und zwischen den Muskeln der seitlichen Hals-, Brust- und Leistengegend und wegen der abgeschlossenen Knoten, die in keiner Verbindung mit einem Organ der Oberhaut standen.

Große Schwierigkeiten bereitete den Forschern die Erklärung der beim Endotheliom vorkommenden Metastasen.

Hauser<sup>5)</sup> hielt die Metastasenbildung beim Endotheliom für einen seltenen Vorgang, — wenn aber solche Metastasen gebildet werden, dann treten sie klinisch auch nur als diffuse Wucherungen des Lymphgefäßendothels auf.

Einige Autoren, wie z. B. Glockner aber behaupteten, daß die Metastasenbildung beim Endotheliom genau so vor sich gehe, wie beim Carcinom, d. h. es werden Geschwulstzellen auf dem Blutwege verschleppt, die dann weiter wachsen.

Auch Podak<sup>6)</sup> behauptete, daß die Metastasen des Endothelioms sich genau so verhalten wie die des Carcinoms; besonders deutlich wäre dieser Vorgang bei den Muskeln zu beobachten.<sup>7)</sup>

Neben der Atrophie der Muskelfasern ohne resp. mit Kernwucherung kann man auch ein Hineinwachsen der Geschwulstzellenmasse in die einzelnen Muskelfasern hinein konstatieren.

Es handelt sich dabei nicht um gewucherte Muskelkerne, sondern um wirkliche Krebszellen, die in die Muskelfasern hineingewuchert sind. Auf diese Tatsache hatte übrigens schon E. Neumann<sup>8)</sup> hingewiesen.

Genauer hatte diesen Vorgang für die Epithelialmetastase Hauser<sup>9)</sup> beschrieben. Die Muskelmetastasen, bei denen niemals eine Metaplasie der Zellen, wie die früheren Beobachter, Weber, Weil und Stricker behaupteten. (cfr. S. 284) stattfindet, entstehen durch Verbreitung auf dem Wege der Lymphbahnen, und zwar werden zuerst die Lymphwege und die Spalträume des Perimysium internum von der epitheloiden Wucherung massig infiltriert. Die angrenzen-

<sup>1)</sup> Cfr. S. 248.

<sup>2)</sup> Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat., Bd. XII.

<sup>3)</sup> Recherches sur l'Enchondrome, Genève 1880.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 153, S. 60.

<sup>5)</sup> l. c. S. 245.

<sup>6)</sup> l. c. S. 301.

<sup>7)</sup> Cfr. auch über Muskelkrebs: Wittich: Virchow's Archiv, Bd. 7, p. 324; Billroth: ibidem Bd. 8, p. 260; Neumann ibidem Bd. 20, p. 156 und 162; Waldeyer: ibidem Bd. 41, p. 470; Volkmann ibidem Bd. 50, p. 543; Gussenbauer: Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 14, Heft III; A. Rosenbach: Der Epithelialkrebs im quergestreiften Muskel. I.-D. Göttingen 1873.

<sup>8)</sup> Archiv der Heilkunde, 1871.

<sup>9)</sup> l. c. S. 245.

den, kleinzellig infiltrierten Muskelbündel sind von der krebsigen Wucherung scharf abgegrenzt und zur Seite gedrängt. Die Muskelfasern zeigen oft eine wachsartige Degeneration. Die epitheliale Wucherung durchbricht das Perimysium, dringt in die Muskelbündel selbst ein, indem sie sich zwischen die Muskelbündel einschiebt und diese auseinanderdrängt. Die Muskelbündel degenerieren und gehen zugrunde, — aus der kontraktile Substanz wird fibrilläres Bindegewebe.

Fast genau derselbe Prozeß spielt sich bei der Verbreitung des Carcinoms in den Lymphwegen der Nerven ab.

P. Ernst,<sup>1)</sup> der in dieser Beziehung seine Studien an dem sog. plexiformen Carcinom des Gesichts machte, konnte den Nachweis erbringen, daß echte Epithelzellen in die Saftspalten eindringen und sich dort festsetzen. Die für Endotheliom als charakteristisch angesehenen Krebszellenschläuche in den Muskeln hält Ernst für das Produkt einer Druckatrophie. In derselben Art, wie Hauser beim Muskel, konnte Ernst bei den Nerven das Eindringen der Epithelzelle in die feinen Spalten des Perineuriums, oft doppelreihig in der Richtung der Spalten beobachten.

Die Krebszellen verhalten sich nach Ernst wie eine Injektionsmasse zur Erkennung der feinsten Lymphgefäße.

Genau so sollen sich nun nach einigen Autoren auch die Endothelmetastasen verhalten.

Nun liegen aber gute Beschreibungen vor, daß sowohl das Endotheliom, als auch das Carcinom seine charakteristischen Metastasen hat; in dieser Beziehung ist besonders lehrreich eine Beobachtung von Kretz,<sup>2)</sup> der bei einem Individuum zu gleicher Zeit ein Endotheliom der Dura und ein Carcinom des Oesophagus konstatierte, von denen jeder Tumor seine eigenartigen Metastasen in der Lunge machte.

Die Metastasen der Pleuraendotheliome waren besonders schwer zu erklären. Man hielt sie für Metabolieen, d. h. die in den sekundärerkrankten Organen enthaltenen Lymphgefäß- und Lymphspaltenendothelien gehen eine mächtige Wucherung ein, die ganz analog der Proliferation der Endothelien in der Pleura sind. (Podak.)<sup>3)</sup>

Wir hatten bisher hauptsächlich den Endothelzellen unsere Aufmerksamkeit geschenkt und sie als den Ausgangspunkt des Endothelioms kennen gelernt.

Der zweite wesentliche Bestandteil des Endothelioms ist nun das Bindegewebsgerüst, welches der Träger der Blutgefäße ist, und in dem die Zellbalken liegen. Meistens degeneriert nun dieses Gerüst schleimig hyalin, oder wird myxomatös.

Das Bindegewebsgerüst ist für die Form des Endothelioms maßgebend. Man kann nach Volkmann verschiedene Arten des Endothelioms unterscheiden.

„Flache Endotheliome“, bei denen das Bindegewebe die zelligen Elemente überwiegt, sehen oft wie Schwarten aus; ferner kann man „pilzförmige Endotheliome“, besonders der Haut beobachten, bei denen das Bindegewebe sich dendritisch verzweigt. Zwischen den einzelnen

<sup>1)</sup> Schweizer Korrespondenz-Blatt, Bd. 31, p. 733.

<sup>2)</sup> Wiener klin. Wochenschr., 1892, Nr. 11.

<sup>3)</sup> l. c. S. 301 Anmerk.

Aesten sind endotheliale Massen eingelagert. Es bildet sich ein Maschenwerk von plexiformem Bau. (Braun.)<sup>1)</sup>

Die strang- und schlauchförmige Anordnung des Bindegewebsgerüsts ist charakteristisch für den endothelialen Tumor, den man früher als Cylindrom (cfr. S. 272) bezeichnete, und für die Mischgeschwülste.

Diese Geschwülste können abgekapselt oft Jahrzehnte lang gutartig bleiben, (besonders am Kopf, den Speichel- und Tränendrüsen, Gaumen und Orbita etc.). Durchbrechen sie die Kapsel, dann werden sie bösartig.

Das Endotheliom nimmt in der Regel seinen Ausgang in Verkalkung (besonders bei dem Endotheliom der Hirnhäute), und in hyaline Degeneration. Bei diesem Prozeß muß aber, nach Volkmann, sorgfältig unterschieden werden das Degenerationsprodukt der Geschwulstzellen von dem des fibrösen Bindegewebsstromas und dem der Blutgefäßwände. Diese drei Degenerationsprodukte müssen auseinandergehalten werden; der Streit um das Wesen der hyalinen Kugeln beruht hauptsächlich auf der Vermischung dieser drei Degenerationsprodukte. Diese Kugeln sind oft ganz isoliert, hängen aber mit sehr feinen Fäden zusammen.

Man hatte bisher kein chemisches Reagens, um Bindegewebskörperchen, Epithelzellen, Endothelzellen und die verschiedenen Degenerationsprodukte unterscheiden zu können (cfr. S. 240). Durch die Anwendung der van Gieson'schen Nervenfärbung (Säure-Fuchsin-Picrinsäurelösung) wurde im Jahre 1892 von Ernst<sup>2)</sup> der Nachweis erbracht, daß Hyalin purpurrot, Colloid gelbrot oder orange, Myxomgewebe fleischrot und das gewöhnliche Bindegewebe sich gelb färbt.

Volkmann mißlang jedoch diese Färbung sehr häufig. Jedenfalls glaubte man in dieser Färbemethode ein wichtiges, diagnostisches Unterscheidungsmerkmal für die verschiedenen, anatomischen und pathologisch anatomischen Bestandteile gefunden zu haben.

Zur Unterscheidung von Epithel und bindegewebigen Zellhaufen wandte dann Ribbert<sup>3)</sup> eine modifizierte Mallory'sche Färbung an.

Fassen wir noch einmal kurz das Resultat dieser Auseinandersetzung zusammen, dann ist es unzweifelhaft, daß Tumoren sich von dem Endothel — Endotheliome, --- entwickeln können. Die Stellung des Endothelioms als eine besondere Geschwulstgruppe in der Onkologie ist eine berechtigte.

Gehen wir aber auf den Ausgangspunkt unserer Erörterungen zurück, ob das Endotheliom eine Stütze für die Virchow'sche Lehre von der bindegewebigen Natur der Krebse, resp. seiner Lehre von der Metaplasie der Zelle bilde, dann müssen wir dies verneinen.

Die neuesten Forschungen in der Entwicklungsgeschichte haben ergeben, daß auch das Endothel nur eine Abart des Epithels ist, und je mehr sich besonders die Färbetechnik entwickelte, um so weniger Mitteilungen findet man über scheinbare Uebergänge von Bindegewebszellen in Krebszellen. Einige Forscher, wie z. B. Benda<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Endotheliome der Haut. Langenbeck's Archiv, Bd. 43, S. 476.

<sup>2)</sup> Cfr. Ziegler's Beitr., Bd. 20, 1896, p. 155.

<sup>3)</sup> Zentral-Blatt f. pathol. Anat., Bd. 7, S. 427.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 21.

rechnen die Pleuraendotheliome auf Grund dieser Ergebnisse direkt zu den Carcinomen. Auch in bezug auf den klinischen Verlauf glaubt Hinsberg<sup>1)</sup> keinen Unterschied zwischen Endotheliom und Carcinom finden zu können.

Die Epithelialtheorie behauptete auch fernerhin, trotz aller Einwände das Feld. Virchow legte schließlich nicht so großes Gewicht darauf, ob der Tumor von den Endothel- oder Epithelzellen seinen Ursprung nehme. „Nicht die Architektur eines Tumors,“ sagte er, „nicht die Beschaffenheit seiner Zellen, vielmehr die Art seiner Entstehung, der Mutterboden ist maßgebend für die Unterscheidung der Geschwülste.“ Auf diesen Boden stellte sich auch noch sein Schüler Hansemann, der in der neuesten Ausgabe seiner Monographie: die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl. Berlin 1902 (S. 62) der Endotheliomfrage ganz besondere Aufmerksamkeit schenkte.

Hansemann stellte für die histogenetische Entwicklung des Carcinoms den Hauptfundamentalsatz auf:<sup>2)</sup> „Das Parenchym einer primären Geschwulst entwickelt sich aus dem Parenchym, das Stroma aus dem Stroma desjenigen Organs, in dem die Geschwulst entsteht. Der Mutterboden ist also für die Neubildung von der größten Wichtigkeit.“

Nach Hansemann hat man die ursprüngliche Frage: „Aus welchen Geweben entwickeln sich die Carcinome und aus welchen die Sarkome,“ nicht gelöst, sondern durch eine Umdrehung der Verhältnisse den Knoten durchhauen, indem man sagte: Was sich aus Epithelien entwickelt, ist ein Carcinom, was aus Binde-substanzen entsteht, ein Sarkom.

Hansemann betrachtet die Geschwülste der Endothelien im Verhältnis zu ihrem Muttergewebe. Die Bezeichnung Endotheliom besagt, nach Hansemann, sehr wenig, und man ist nicht imstande auf Grund dieses Ausdruckes einen Schluß auf die Struktur und Natur der Geschwulst zu ziehen.

Unter Endothelien versteht Hansemann nur die Auskleidungszellen der Gefäße und Lymphspalten; die bisher als Endothelien der Pleura und des Peritoneums beschriebenen Zellen sind nach Hansemann epithelialer Natur.

Die Endothelien haben nun im Körper eine so allgemeine Verbreitung, wie außer ihnen nur noch das Bindegewebe, — sie sind aber nicht identisch mit den Bindegewebszellen; man darf nach Hansemann nicht Bindegewebe mit Binde-substanz verwechseln, wie dies viele Forscher u. a. auch Wilms<sup>3)</sup> getan haben.

Die Endothelien sind, nach Hansemann, imstande, Inter-cellular-substanz zu bilden und sich in größeren Massen durch Diffusion zu ernähren, wie es auch die übrigen Binde-substanzen vermögen; sie können aber auch epitheliale Verbände eingehen und bedürfen dann zu ihrer Ernährung einer besonderen Beziehung zu einem bindegewebigen und gefäßhaltigen Stroma. Bei entzündlichen Prozessen werden sie kubisch oder zylindrisch und sind dann schwer von Oberflächenepithelien zu unterscheiden.

<sup>1)</sup> Die klinische Bedeutung der Endotheliome der Gesichtshaut. Bruns' Beitr. Bd. 24, 1899, S. 275.

<sup>2)</sup> S. 25.

<sup>3)</sup> Die Mischgeschwülste. Berlin und Leipzig 1902, Heft III.

Aus diesen Gründen ergibt sich, nach Hansemann, die Möglichkeit, daß sich sowohl sarkomatöse, als auch carcinomatöse Geschwülste aus den Endothelien entwickeln können, wenn man nicht an der vorgefaßten Meinung festhält, nur diejenigen Geschwülste als Carcinome zu bezeichnen, die sich von ganz bestimmten Epithelien aus entwickeln, mit Ausschluß der Gefäßepithelien.

Man kann, nach Hansemann, daher ebensogut von einem *Carcinoma epitheliale*, als *endotheliale* sprechen, auf Grund der neueren, entwicklungsgeschichtlichen Resultate.<sup>1)</sup>

Die Entwicklung des Stromas kann entweder sehr spärlich oder sehr mächtig sein, je mächtiger das Stroma entwickelt ist, um so mehr tritt das Parenchym zurück.

Auf diese Weise entstehen scirröse, hyaline, myxomatöse und chondromatöse Tumoren.

Das Vorkommen von endothelialen Tumoren ist auch nach Hansemann unzweifelhaft, obwohl er früher (cfr. S. 304) die Existenz wahrer Endothelgeschwülste bezweifelte.

Rein sarkomatöse Tumoren sind nach Hansemann seltener als die carcinomatösen.

Bei den sarkomatösen, von den Endothelien ausgehenden Tumoren, ist das Stroma reichlich entwickelt und von faseriger, myxoider oder hyaliner Beschaffenheit. Die Zellen sind groß und legen sich oft perlschnurartig aneinander. Wenn die Zellhaufen des Parenchyms eine deutliche Intercellularsubstanz besitzen, so trägt Hansemann kein Bedenken, diese Tumoren zu den Sarkomen zu rechnen. Von den Muskelfascien, Ovarien, Uterus, von der Submucosa des Magens und Darms und von der oberen Schicht des Periosts sah Hansemann oft sich solche Tumoren entwickeln.

Häufiger findet man aber Endotheltumoren, die an einzelnen Stellen sarkomatös, an anderen carcinomatös oder adenomatös erscheinen.

Die von Volkmann als reine Endotheliome der Parotis beschriebenen Tumoren sind nach Hansemann, Mischgeschwülste, — eine Auffassung, die, wie wir gesehen haben, schon Kaufmann<sup>2)</sup> vertreten hat.

Carcinomatöse Stellen gehen bei diesen Tumoren in sarkomatöse über.

Am merkwürdigsten verhalten sich aber die adenomatösen Endotheliome, die Hansemann<sup>3)</sup> als „*Adenoma endotheliale*“ bezeichnete, — Tumoren, die er im Knochenmark, im Ligamentum latum und in den Nieren fand, und von denen er eine genauere, mikroskopische Beschreibung in seiner Monographie (S. 67) gibt.

Diese Tumoren besitzen, nach Hansemann, nur eine lokale Malignität und haben nur geringe Neigung Metastasen zu bilden.

Hansemann wendet sich auch gegen die besondere Aufstellung der Tumorengruppe *Perithelioma* (cfr. auch S. 303), die er alle für Sarkome hält; denn an den Stellen, wo ein wirkliches Perithel vorkommt, nämlich an den Gefäßen der Pia mater, sind solche Geschwülste bisher nicht beobachtet worden.

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 297.

<sup>2)</sup> Cfr. l. c. S. 306.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 4.



Nur scheinbar gehen die Tumoren von den Perithelzellen aus; die Zellen entwickeln sich in der Umgebung der Gefäße deshalb besonders stark, weil sie hier die besten Ernährungsverhältnisse finden.

Der Beweis, daß die Endotheliome vom Endothel abstammen, und daß dieses entwicklungsgeschichtlich nur eine Abart des Epithels sei, war also erbracht worden.

Die letzte Stütze der Virchow'schen Bindegewebstheorie war erschüttert, und die Epitheltheorie stieß auf keine Hindernisse mehr. Die Endotheliomfrage wurde jedoch in der jüngsten Zeit durch die Studien von E. Krompecher<sup>1)</sup> noch erheblich modifiziert.

Bei der Untersuchung einer exstirpierten Geschwulst aus der Brustwarze einer 48jährigen Frau stieß Krompecher auf erhebliche Schwierigkeiten in bezug auf die Diagnose des Tumors, ob es sich um ein plexiformes Sarkom, Angiosarkom, Carcinom oder Endotheliom handelte. Dadurch wurde Krompecher veranlaßt, diesen Tumoren eine größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Er fand, daß sowohl die Nester, Stränge, Schläuche, als auch die Cysten des untersuchten Tumors mit dem Oberflächenepithel direkt zusammenhingen. Der Tumor entstand durch kontinuierliche Wucherung der Oberflächenepithelien, aber nur die unterste Zellschicht des Oberflächenepithels, die kubisch zylindrischen Basalzellen setzten sich in die epithelialen Geschwulstgebilde fort. — nirgends fand Krompecher Stachelzellen. Die Basalzellen sind wenig differenzierte, kleine, ovale und längliche, protoplasmaarme und chromatinreiche Zellen.

Es gibt also Krebse, die ausschließlich von den Basalzellen abstammen, und Krompecher bezeichnete sie zuerst als drüsenartige Oberflächenkrebsse. (*Carcinoma epitheliale adenoides*,<sup>2)</sup> späterhin als *Tumor basocellulare* (sic!) und vindizierte ihnen eine Mittelstellung zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten. So erklärte er die basocellularen Fibroepitheliome z. B. für gutartige Geschwülste. Niemals jedoch fand Krompecher Basalzellenkrebsse an den mit Zylinderepithel bekleideten Schleimhäuten des Gastrointestinaltractus und des Uterus.

Hingegen erkannte er als Basalzellentumoren die plexiformen Sarkome, Adenosarkome, Cylindrome, die Adenochondrome der Speicheldrüsen und fast sämtliche Endotheliome derjenigen Organe, in welchen Basalzellentumoren vorzukommen pflegen. Durch genauere Untersuchungen stellte Krompecher fest, daß die Basalzellschicht des Deckepithels der Oberhaut und der Pflasterepithelschleimhäute sich kontinuierlich auf diejenigen Drüsen fortsetzt, welche auf die Pflasterepitheloberfläche münden. Das Basalepithel in der Epidermis differenziert sich normalerweise zu Stachelzellen und in den Drüsen zu Drüsenzellen. Bei den Tumoren bleibt es jedoch auf einer weniger differenzierten embryonalen Stufe stehen und erleidet eine Anaplasie.<sup>3)</sup> Basalzellentumoren entwickeln sich nur vom Pflasterepithel und den Drüsen, welche auf Pflasterepitheloberflächen münden.

Durch die Untersuchungen Krompecher's wurden die Sarkome

<sup>1)</sup> Der Basalzellenkrebs etc. Jena 1903. (260 S. 8° mit 12 Tafeln und 217 Literaturangaben.)

<sup>2)</sup> Ziegler's Beitr., 1900, Bd. 28.

<sup>3)</sup> Wir kommen noch späterhin auf diesen Vorgang zurück.



und Endotheliome auf ein kleines Gebiet eingeschränkt, und die Epitheltheorie erhielt auch durch diese neuesten gründlichen Untersuchungen Krompecher's eine weitere Bestätigung.

## Die Cellularpathologie und die Diathesenlehre.

### Die Rezidive und die multiplen, primären Carcinome und ihre Beziehungen zur Diathesenlehre.

Die Cellularpathologie war, wie wir erörtert haben, in bezug auf die Theorien von der histogenetischen Entstehung des Krebses von weittragendster Bedeutung gewesen. Wenn auch in manchen Punkten, soweit sie die morphologische Natur des Krebses betrafen, eine Einigkeit unter den Autoren nicht zu erzielen war, so kann man doch wohl behaupten, daß die Thiersch-Waldeyer'sche Epitheltheorie allmählich die Oberhand gewann. Allein die wirkliche und eigentliche Ursache der Krebsbildung konnte weder durch die Cellularpathologie, noch speziell durch die Epitheltheorie erklärt werden. Dazu reichte weder die Cellularpathologie, noch die auf ihrem Boden stehende Epitheltheorie aus.

Solange man nun nichts Besseres und Positives in bezug auf die ätiologische Ursache der Krebskrankheit hatte, mußte man sich wieder an Hypothesen halten.

Die deutschen Autoren, die die Epitheltheorie begründeten, behandelten die Krebsfrage hauptsächlich vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. Solange man sich auf dieser Grundlage bewegte, konnte man auch etwas Positives schaffen. — anders jedoch, sobald man sich an die ätiologische Seite der Krebstheorie heranwagte. Wie wir gesehen haben, beruhten alle die bisherigen Leistungen und Fortschritte in der Krebspathologie auf pathologisch-anatomischem Gebiet. Die Aetiologie stützte sich immer nur auf Hypothesen, und die genialsten Forscher scheiterten, sobald sie dieses Problem zu lösen suchten. Die deutschen Forscher vermieden es deshalb im allgemeinen auch, dieser Frage näher zu treten, da sie sich hier auf schwankendem Boden befanden.

Die Krebsforscher anderer Länder jedoch widmeten dieser Frage große Aufmerksamkeit.

Ganz besonders hatten von jeher die französischen Forscher die ätiologische Seite der Krebspathologie in den Vordergrund gerückt, allerdings immer nur von dem Gesichtspunkt aus: Ist der Krebs eine lokale oder durch eine im Organismus vorhandene Diathese verursachte Erkrankung?

Die Entscheidung war für die Frage der Therapie von der größten Bedeutung; im ersten Falle würde die Erkrankung heilbar, im anderen Falle unheilbar sein.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung gesehen, wie in früherer Zeit, bevor die Cellularpathologie alle Systeme verdrängte, die Annahme einer Krebsdiathese allgemeine Verbreitung gefunden hatte (cfr. S. 176). Wir verweisen in dieser Beziehung besonders auf die französischen Forscher Delpsch (S. 93), Bayle und Cayol (S. 95), Lobstein (S. 99) u. a.

Aber auch späterhin noch verteidigten ganz besonders die französischen Forscher die Lehre von der Krebsdiathese. Wollte doch sogar Poincaré<sup>1)</sup> die gelbe Farbe der Thyreoidea direkt als einen Ausdruck der Krebsdiathese angesehen wissen.

Der erste Autor, der den lokalen Ursprung des Krebses verteidigte, war Peyrilhe (S. 63). Die klinischen Symptome, die Metastasen und besonders die Rezidive, glaubte man nur durch die Annahme einer Krebsdiathese erklären zu können.

Die Cellularpathologie konnte jedoch mit einer Krebsdiathese nicht in Einklang gebracht werden. Vom cellular-pathologischen Standpunkt betrachtet, mußte auch der Krebs als ein lokal beginnendes Uebel angesehen werden.

So war wohl Virchow<sup>2)</sup> auch der erste deutsche Autor, der die lokale Natur des Krebses verteidigte, und nicht die Chirurgen, die späterhin die Priorität in dieser Frage für sich in Anspruch nahmen.

Aber, weshalb und aus welchen Ursachen der Krebs entsteht, — das konnte die Cellularpathologie nicht erklären, und die deutschen Forscher begnügten sich, wie wir gesehen haben, die Krebspathologie nach der morphologischen Seite, auf der Basis der Cellularpathologie, zu fördern.

Von den französischen Forschern war es hauptsächlich Broca,<sup>3)</sup> der die Diathesenlehre verteidigte. Anatomisch nachweisen ließ sich diese Krebsdiathese nicht, und Broca konnte nur auf induktivem Wege zu der Aufstellung einer solchen gelangen, auf Grund der klinischen Beobachtungen, der Vererbbarkeit des Krebses und der Rezidive. Den Einfluß einer solchen im Organismus ruhenden Diathese stellt sich Broca folgendermaßen vor:

1. La Diathèse produit le Cancer.
2. Celui-ci produit l'infection.
3. L'infection produit les tumeurs secondaires multiples, la cachexie et la mort.

Späterhin schränkte Broca allerdings die Diathesenlehre wieder ein, indem er darauf hinwies, daß der primäre Tumor nicht dieselbe Ursache habe, wie der sekundäre. Der Primärtumor entstehe allerdings infolge der Diathese — als solche bezeichnet er eine Ernährungsstörung —, die sekundären Tumoren jedoch werden infolge einer vom Primärtumor ausgehenden Infektion erzeugt, die dadurch entsteht, daß ein Krankheitsstoff in den Blutkreislauf oder in das Lymphgefäßsystem gelangt.

Aber, was das für eine Substanz war, darüber herrschten unter den französischen Forschern die abenteuerlichsten Ansichten. Man beschuldigte den Ichor (bei ulceriertem Carcinom), ein Blastem (Broca verteidigte, wie wir gesehen haben, noch lange Zeit nach dem Erscheinen der Virchow'schen Cellularpathologie die Blastemtheorie) und feste Elemente als Ursache der Metastasenbildung. Für die letzte Annahme sprechen, nach Broca, hauptsächlich die Langenbeck'schen Experimente (cfr. S. 168).

Wir haben schon oben (S. 170) gesehen, welche Schwierigkeiten

<sup>1)</sup> Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. XIII, p. 123.

<sup>2)</sup> Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 1854, S. 340; Cellularlogie, 1858, S. 194, 4. Aufl., S. 258; Geschwülste, 1863, I, 44.

l. c. S. 290, Bd. I, S. 332.

die Erklärung der Metastasen zur Zeit der Blastemtheorie den Forschern bereitete.

Der erste französische Autor, der sich mit der Metastasenfrage genauer beschäftigte, war Cruveilhier.<sup>1)</sup> Auf Grund einer Beobachtung von Hérard,<sup>2)</sup> der bei einem Pleuracarcinom (die Punktion ergab ein blutiges Exsudat!) „De débris cancéreux“ im linken Herzen vorfand, kam Cruveilhier zu der Ansicht, daß diese Krebserkrankung des Herzens nur von einer „Source éloignée“ her stammen könne und daß diese „Débris cancéreux“ nur durch die Zirkulation in das Blut gelangen konnten. Er bezeichnete diesen Vorgang als „Embolie cancéreuse“.

Cruveilhier kann sich diesen Vorgang nicht erklären; — der „Suc“ ist nicht koagulabel und Parenchymstücke können nicht durch die Venen bis zum linken Herzen verschleppt werden. Cruveilhier, der selbst nicht mikroskopierte, stand vor einem nicht zu enträtselnden Problem. Nur hypothetisch sprach er die Vermutung aus, daß die Krebszelle vielleicht, wie die Eiterzelle, durch den Blutstrom fortgeschleppt werden könnte.

Klarheit brachte in diese Vorgänge erst die Cellularpathologie, und ihr Begründer Virchow und seine Schüler haben die Lehre von den Metastasen und Embolien ausgebaut und wissenschaftlich begründet.

Unsere Aufgabe ist es nicht, diese wichtigen Ergebnisse deutscher Forscher an dieser Stelle näher zu betrachten. Die Franzosen nahmen von diesen Errungenschaften zuerst wenig Notiz.

Die Diathesenlehre wurde dadurch nicht verdrängt. Aber was verstand man eigentlich unter einer solchen Krebsdiathese? Cruveilhier, einer der genialsten Forscher, bezeichnete sie als: „Une prédisposition, un état inconnu original ou acquis = c'est l'X des pathologistes.“

Bazin<sup>3)</sup> suchte nun die Diathesenlehre, die doch eigentlich nur auf vagen Hypothesen beruhte, weiter auszubauen. Er unterschied drei Arten von Diathese, eine Diathèse inflammatoire, homoeomorphe und hétéromorphe.

Sein Schüler Guibout<sup>4)</sup> ging noch weiter und unterschied eine Diathèse syphilitique, scrophuleuse, herpétique (Eczema, Psoriasis, Prurigo) und cancéreuse.

Der Unterschied zwischen Herpes und Syphilis einerseits und Cancer andererseits, ist nach Guibout der, daß die beiden ersten Affektionen von außen nach innen wachsen. — der Krebs umgekehrt. Der eifrigste Vertreter dieser Diathesentheorie bei den französischen Pathologen war jedoch Verneuil,<sup>5)</sup> der alle Neoplasmen auf einen konstitutionellen Ursprung zurückführte; diese neoplastische Diathese wäre auch vererbbar. Der Krebs selbst ist nach Verneuil der letzte Ausdruck der herpetischen Diathese.

Die Diathesenlehre beherrschte lange Zeit fast die meisten französischen Forscher.

<sup>1)</sup> l. c. S. 167, Bd. V, p. 214.

<sup>2)</sup> Observation communiquée à la Société de biologie par E. Vidal dans le premier trimestre, 1861.

<sup>3)</sup> Leçons théor. et clin. sur les affect. génér. de la Peau, 1862.

<sup>4)</sup> Maladies de la Peau, 1885.

<sup>5)</sup> Diathèse neoplasique. Revue scientif. Paris 1884.

Der erste, der sich mit aller Energie gegen diese Theorie wandte, die zugleich doch auch einen Pessimismus und Nihilismus in bezug auf die Therapie im Gefolge hatte, war der belgische Forscher Bougard<sup>1)</sup> (Bruxelles), der sich eigentlich sein ganzes Leben lang dem Krebsstudium gewidmet hatte. Bougard war, wie wir noch späterhin sehen werden, ein eifriger Verteidiger der Heilbarkeit des Krebses mittelst Caustica. Durch viele Dauerheilungen, die er in diesem großen Werke anführt, glaubte er den Beweis von dem lokalen Charakter des Krebses erbracht zu haben. „Avec toute l'ardeur d'une conviction profonde,“ verteidigte er die „Curabilité du Cancer et la supériorité des caustiques sur le bistouri dans le traitement de cette maladie“.

Bougard unterschied bei dem Cancer drei Perioden, die folgende Prognose haben: a) Lokalisation (heilbar), b) Propagation (Chancen getrübt), c) Généralisation (unheilbar!).

Bei den englischen Krebsforschern herrschte in bezug auf die Frage: Ist der Krebs ein lokales Leiden oder durch eine Diathese bedingt, keine Einigkeit. In der großen, diesem Thema im Jahre 1874<sup>2)</sup> gewidmeten Diskussion in der Londoner pathologischen Gesellschaft, standen sich zwei Parteien gegenüber:

1. die Vertreter der lokalistischen Theorie, an ihrer Spitze Campbell de Morgan,<sup>3)</sup> und
2. die Anhänger der Diathesentheorie, deren vornehmster Repräsentant Sir James Paget war.

Morgan hatte schon vorher in einem besonderen Werke seine Ansichten über die lokale Entstehung des Krebses niedergelegt.<sup>4)</sup> Er wendet sich vor allem gegen das von den Anhängern der Diathesentheorie hypothetisch angenommene „Bloodpoison“, das bisher noch niemand gesehen hat.

„The disease,“<sup>5)</sup> sagt Morgan, „occurs for the most part in persons strong and well nourished and remarkable for good general health. It may be found in those of a different character, who have been generally invalids, or who have lived a life of hard work. Its prevalence, however, in those, who are healthy and robust, shows that the disease does not arise from want of tone, or defect of nutrition.“

Bei so gutem Ernährungszustande kann das Blut nicht vergiftet sein.

Im einzelnen weist Morgan auf die erst nach vielen Jahren auftretenden Rezidive hin, die bei einer Blutkrankheit doch unmittelbar nach der Operation auftreten müßten; ferner auf die lokale Entstehung anderer Geschwülste, wie Lipome, Fibrome etc., auf die lokale Entwicklung des Krebses aus Warzen und Naevi und auf den Umstand, daß äußere Verwundungen bei Carcinomatösen keinen Cancer hervorrufen!

<sup>1)</sup> Études sur le Cancer. 908 S. Bruxelles 1882, chez Gustave Mayolez. (Ein groß angelegtes Werk, das aber hauptsächlich nur die Ergebnisse der französischen Forschungen berücksichtigt. Ist in Behla's Carcinomliteratur nicht angeführt!)

<sup>2)</sup> Medical Times and Gaz., 9. Mai 1874. Transact. of the pathol. Soc., XXV, p. 288.

<sup>3)</sup> Hervorragender Chirurg in London, 1811—1876

<sup>4)</sup> On the origin of Cancer. London 1872 (Churchill).

<sup>5)</sup> ibidem S. 15 und 83.

Demgegenüber stützten sich die Anhänger der Diathesentheorie besonders auf die Erbllichkeit des Cancers.<sup>1)</sup> Sir James Paget glaubte konstatiert zu haben, daß von drei Carcinomatösen stets einer hereditär belastet gewesen sei.

Ferner wies Paget hin auf die häufigen Erkrankungen der Frauen an Krebs, den er als eine „Degenerationskrankheit“ bezeichnete. Die Frau hat zwei degenerierende Organe, die besonders häufig an Krebs erkranken, — den Uterus und die Mamma.

Zehn Jahre später fand in London wieder über dasselbe Thema eine größere Diskussion statt.<sup>2)</sup>

Die Diathesenlehre schien jetzt sogar noch mehr Anhänger gefunden zu haben. Die meisten Redner, besonders aber Savory, stimmten darin überein, daß mehr konstitutionelle („All pervading“), als lokale Ursachen den Krebs erzeugten; denn bisher wäre kein spezifisches Element, das den Krebs hervorrufen könnte, gefunden worden.

Unter den deutschen Forschern war die Diathesentheorie, wie wir gesehen haben, durch die Krasenlehre von Rokitansky und Engel (cfr. S. 163) allgemein verbreitet.

Selbst Johannes Müller (cfr. S. 132) hielt den Krebs noch für eine Allgemeinerkrankung. Zur Zeit der Blastemtheorie war man nicht in der Lage, eine ausreichende wissenschaftliche Begründung für die lokale Entstehung des Krebses zu geben. Sowohl das Blastem, als auch die Diathese, waren zwar nur hypothetische Begriffe, — aber man hatte nichts Besseres an ihre Stelle zu setzen.

Durch den Einfluß der Cellularpathologie, durch den Nachweis, daß alle Erkrankungen auf die Zellen zurückzuführen seien, mußte man sich nunmehr der Hoffnung hingeben, daß die alte Diathesenlehre, die den Forschern schon soviel Schwierigkeiten bereitet hatte wenigstens bei den deutschen Forschern ein überwundener Standpunkt wäre.

Aber trotzdem fanden sich auch noch zu dieser Zeit deutsche Forscher, die an die Lehren Rokitansky's anknüpften und die Aetiologie des Krebses auf dieser Basis ergründet zu haben glaubten.

Rokitansky<sup>3)</sup> hatte behauptet: Die Carcinome entstehen und bestehen zwar nicht selten als lokale Uebel, ungleich häufiger geht ihnen jedoch eine Dyskrasie zur Seite, ja, diese liegt sehr gewöhnlich als präexistierende der Entstehung des Carcinoms zugrunde.

Anhänger der Diathesenlehre waren allerdings nur in geringer Zahl vorhanden. Aber selbst ein so hervorragender Krebsforscher, wie Billroth,<sup>4)</sup> stand zu dieser Zeit noch auf dem Standpunkt, daß der Krebs eine konstitutionelle Krankheit wäre.

Der eifrigste Verteidiger der Diathesenlehre in Deutschland war jedoch Friedrich Wilhelm Beneke (in Nauheim und Marburg, geb. 1824, gest. 1882).

Veranlaßt durch eine unter der Leitung von Zenker (Erlangen) publizierte Arbeit von Dr. Stich,<sup>5)</sup> der das Trauma als eine direkte

<sup>1)</sup> Wir werden auf diese Frage noch eingehender an einer anderen Stelle zurückkommen.

<sup>2)</sup> Cfr. Verhandl. des Royal College of Surgeons of England, 1884.

<sup>3)</sup> Handbuch etc., S. 342.

<sup>4)</sup> Allg. chirurg. Pathol., 3. Aufl., S. 621.

<sup>5)</sup> Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten. Berliner klin. Wochenschr., 1873, Nr. 47.

Ursache für die Entstehung eines Sarkoms verantwortlich machte, wendet sich Beneke in seiner ersten<sup>1)</sup> dieses Thema behandelnden Arbeit zunächst gegen diese Auffassung von der lokalen Entstehung einer malignen Geschwulst.

Das Trauma allein ist, nach Beneke, nicht imstande, die Aetiologie zu erklären, denn nicht jedes Trauma hat eine Geschwulst zur Folge. Es muß noch etwas anderes hinzukommen. Man bezeichnete dieses „etwas andere“ bisher als individuelle Disposition oder konstitutionelle Anlage, — aber kein Autor hatte bisher gesagt, was man eigentlich wissenschaftlich unter diesen Ausdrücken verstehe. Es waren nur Schlagworte und Verlegenheitsbezeichnungen.

Beneke versuchte nun den Begriff „Konstitution“ zu erläutern; allerdings konnte er dies nicht auf der Basis des wissenschaftlich begründeten Prinzips der Cellularpathologie tun, sondern er mußte sich wieder auf den alten humoralpathologischen Boden stellen.

„Eine Konstitution.“ sagt Beneke, „wird sowohl durch die Beschaffenheit der flüssigen, als auch durch die der festen Teile des Organismus bedingt, und eine „konstitutionelle Anlage zu Erkrankungen“ kann ebenfalls nur auf Abweichungen der Beschaffenheit der Säfte oder der festen Teile von der Norm, oder auf beiden zugleich, beruhen.

Allgemein herrschte in bezug auf diese Frage bisher eine humoralpathologische Auffassung vor. Man glaubte erbliche Krankheitsstoffe, Anhäufung normaler Stoffwechselprodukte (Harnsäure, Milchsäure etc.) für die krankhafte Konstitution verantwortlich machen zu müssen.

Nach Beneke beruht nun die krankhafte, konstitutionelle Anlage auf einer pathologischen Beschaffenheit der Säfte.

Eine Proportionsstörung, d. h. ein Mißverhältnis der integrierenden, normalen Blutbestandteile ist die Hauptursache der krankhaften Konstitution. Eine Mischung z. B. von einem Plus von Eiweiß und einem Plus von sauren, phosphorsauren Salzen, muß ein anderes Resultat geben, als eine Mischung von einer normalen Quantität Eiweiß und einem Minus von sauren, phosphorsauren Salzen.

Aber auch Abweichungen (angeborene oder erworbene) der anatomischen Apparate, z. B. Kleinheit des respiratorischen Apparates, Enge und Weite der arteriellen Gefäße<sup>2)</sup> im Verhältnis zu den übrigen Organen, sind in Verbindung mit der Säftemischung von der größten Bedeutung für die Konstitution.

Die steten Wechselbeziehungen zwischen Säftemischung und Funktion der Organe ist für die Auffassung einer Erkrankung von größter Wichtigkeit.

Aber es handelt sich, wie Beneke selbst zugibt, hier überall doch nur um schwankende Größen.

Für die Krebsdiathese sind nun, nach Beneke, folgende Faktoren charakteristisch. Zunächst ist im Beginn der Erkrankung ein guter, kräftiger Ernährungszustand vorhanden. Ein Ueberschuß im Bildungsmaterial kann ebenso pathologisch sein, deshalb ist die Ansicht Morgan's (cfr. S. 316), daß dieser Zustand gegen eine Krebsdiathese spräche, nicht richtig.

<sup>1)</sup> Zur Pathologie und Therapie der Carcinome. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. XV, 1875, S. 538–562.

<sup>2)</sup> Cfr. auch die Beobachtungen von Thiersch, S. 230.



Ferner haben die Carcinomatösen im Beginn ihrer Erkrankung eine gute Knochenentwicklung, mit einem Ueberschuß an Erdsphosphaten. Niemals erkranken die an Krebs Leidenden im Beginn an Oxalurie oder Phosphaturie.<sup>1)</sup>

Schon Rokitansky<sup>2)</sup> hatte darauf hingewiesen, daß sich bei Carcinomatösen zuweilen Knochenbildung in großer Menge vorfinde. Beneke macht noch darauf aufmerksam, daß das Knochensystem bei Krebskranken reich an Aschenbestandteilen sei, und daß daher bei diesem Leiden oft frühzeitig eine Verkalkung der Rippenknorpel eintrete. Die Knochenasche bei Carcinomatösen betrug 32—36 Proz., bei Tuberkulösen hingegen nur 27—29 Proz.

Sodann besitzen die Krebskranken vorwiegend weite Arterien. (Bei Tuberkulösen hingegen sind die Arterien oft eng.)<sup>3)</sup> Uebrigens hatte, wie ich nebenbei bemerken will, schon Cruveilhier<sup>4)</sup> auf diesen Umstand hingewiesen.

Cruveilhier unterschied beim Krebs zwei Arten von Gefäßen:

1. Arterien und Venen, die vom Organismus herüberkommen;
2. eigene Gefäße, die aber nur venöser Natur seien.

Dem Venennetz schrieb Cruveilhier, wie wir gesehen haben, die Absonderung des Krebsstoffes zu.

Auch Nußbaum betonte die Wichtigkeit dieser Erscheinung bei Krebskranken.<sup>5)</sup>

Wichtige Symptome der Krebsdiathese sind nach Beneke ferner die Anlagen zur Fettbildung, die Erblichkeit und das Verhältnis des Carcinoms zur Tuberkulose. Beneke stellte sich hier fast ganz und gar auf den Rokitansky'schen Standpunkt (cfr. S. 163), daß Carcinom und Tuberkulose sich gegenseitig ausschließen. Die längst überwundene Krasenlehre Rokitansky's wurde durch Beneke wieder ans Tageslicht gezogen. Nur modifizierte Beneke den exklusiven Standpunkt Rokitansky's dahin, daß Carcinom und Tuberkulose in seltenen Fällen nacheinander, aber nie nebeneinander bei demselben Individuum vorkommen können.

Der französische Forscher Burdet<sup>6)</sup> hingegen hatte zu dieser Zeit das Carcinom und die Tuberkulose in innige Beziehungen zueinander gebracht, indem er behauptete, daß das Carcinom in den folgenden Generationen die stärkste Anlage zur Tuberkulose abgebe.<sup>7)</sup>

Beneke führte ferner für die Krebsdiathese den Reichtum des

<sup>1)</sup> Cfr. auch Beneke: Zur Physiologie und Pathologie des oxalsauren und phosphorsauren Kalkes. Göttingen 1850.

<sup>2)</sup> Allg. pathol. Anatomie, 1. Aufl., S. 332.

<sup>3)</sup> In einer, unter Beneke's Leitung publizierten Dissertation von Kimpan 1874, sind z. B. bei 11 unter 14 Carcinomkranken auffallend weite Gefäßlumina gefunden worden. Cfr. auch v. Hüblin: Ueber den Zusammenhang von Konstitutionsanomalien und Veränderungen der Gefäßweite (Arbeiten aus dem pathol. Institut zu München). Stuttgart 1896. In einem von mir beobachteten Falle von allgemeiner Carcinose, ausgehend von einem Carcinom des Scheitelbeins mit Metastase in der Dura etc. zeigte es sich bei der Sektion, daß die arteriellen Gefäße gerade auffallend eng und dünn waren, die A. vertebralis war z. B. kaum 1 mm stark.

<sup>4)</sup> l. c. S. 167, Bd. V, S. 166.

<sup>5)</sup> Bayer. ärztl. Intelligenz-Bl., XXII, 11 und Wiener med. Presse, XVI, 30, 31.

<sup>6)</sup> Le cancer considéré comme une source tuberculeuse. Paris 1872.

<sup>7)</sup> Wir werden auf diese Frage noch an einer anderen Stelle im Zusammenhang zurückkommen.

Blutes an Myelin und Cholestearin an <sup>1)</sup> und die Tatsache, daß Carcinomzellen sich nur auf ganz bestimmt prädisponiertem Boden entwickeln, da Impfungen bisher nicht gelungen sind, und schließlich glaubte Beneke auch das phlegmatische Temperament, wie es die Alten getan haben, für die Krebsdiathese in Anspruch nehmen zu können.

Die Einwände Morgan's sucht Beneke durch die Annahme zu widerlegen, daß die Konstitution allein noch nicht einen Krebs hervorrufen könne, sondern, daß auch Gelegenheitsursachen hinzukommen müßten. Bis dahin bleibe die Krebsdiathese latent. Nicht alle Warzen z. B. werden cancerös, sondern nur, wenn eine Krebsanlage vorhanden wäre. Daß äußere Verwundungen kein Carcinom bei Krebskranken hervorrufen, bilde keinen Gegengrund gegen die Diathese, da bei Tuberkulösen durch ein Trauma auch nicht ein Tuberkel entstehe.

Auch in weiteren Arbeiten suchte Beneke späterhin seine Ideen zu vertreten.<sup>2)</sup> Er glaubte, als die Ursachen einer präcarcinotischen Diathese ein Uebermaß von Phosphorsäure, Kalk, Kali, Eisen und Albuminaten in den Körpersäften — also eine vermehrte Anwesenheit nicht oxydierter Albuminate — verantwortlich zu machen. Beneke und die Anhänger der Diathesenlehre mußten aber ihre Lehren, falls sie irgendwie Anspruch auf wissenschaftliche Bedeutung machen wollten, in einen Zusammenhang mit der Cellularpathologie bringen, die doch nun einmal als die Basis aller pathologischen Vorgänge von allen Forschern anerkannt wurde.

Van Corput<sup>3)</sup> glaubte, diese Beziehungen in dem Umstand zu finden, daß die Zellen nicht die Fähigkeit besäßen, die zu reichlich zugeführten Albuminate zu verarbeiten. Das überschüssige Material werde zu einer atypischen Zellwucherung verwendet.

Auch Rudolf Beneke<sup>4)</sup> äußerte sich zu dieser Frage in dem Sinn, daß er das Carcinom als eine Zellerkrankung der Epithelien, die in Störungen des normalen Gleichgewichts der Zellkräfte besteht, bezeichnet. Die Kraft der Wucherung nimmt auf Kosten der funktionellen zu. Unter Konstitution verstand er eine größere oder geringere Vitalität der Zelle, eine Schwäche, die schon ab ovo erbt wäre.

Aehnlich lauteten auch die Erklärungen von S. Woodhead<sup>5)</sup> und C. Powell White.<sup>6)</sup> die eine Entstehung des Carcinoms durch die Störung des Gleichgewichts zwischen funktioneller und vegetativer Zelltätigkeit auf Kosten der ersteren annahmen. Wenn eine Störung der Ernährung eintritt, z. B. bei chronischen Reizen, dann teilen sich die Zellen, um relativ große Oberflächen behufs besserer Ernährung zu bekommen und geraten in Proliferation bei abnehmender, funktioneller Kraft.

<sup>1)</sup> Schon in früheren Arbeiten (Arch. f. wissensch. Heilkunde, V, p. 427) hatte Beneke auf den Reichtum der Krebse und der Nerven an Myelin hingewiesen. (Die Myelinreaktion bestand in der Anwendung von Schwefelsäure auf feine Krebschnitte.)

<sup>2)</sup> Berliner klin. W., 1880, Nr. 11.

<sup>3)</sup> Bullet. de la Soc. de Méd. de Gant. 3. Nov. 1883.

<sup>4)</sup> Cfr. Schmidt's Jahrb., 1892, Bd. 234. Dieser Autor ist nicht zu verwechseln mit dem vorher genannten Friedr. Wilh. Beneke. Rudolf Beneke war zu dieser Zeit Prosektor am städtischen Krankenhaus in Braunschweig.

<sup>5)</sup> Edinburg med. J. Juli 1888, p. 26.

<sup>6)</sup> The Lancet. 22. 2. 1902.



Aber diese Erklärung Woodhead's ist nach Beneke nicht richtig, da ja Ernährungsmaterial genügend vorhanden wäre.

Wir wollen an dieser Stelle, wo es nur darauf ankommt, die Diathesenlehre im allgemeinen zu beleuchten, die Ansichten Beneke's, speziell über die Carcinomzellen nicht weiter erörtern. Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand zurückzukommen. Jedenfalls sprach Rudolf Beneke noch im Jahre 1892 offen aus,<sup>1)</sup> daß die Rokitansky'sche Lehre von der Dyskrasie noch jetzt allgemein anerkannt werden würde, wenn man sich nicht scheute, die Carcinome, wie es die alte Lehre von der Konstitution verlangte, als Ausscheidungsprodukt anzusehen. Bis in die neueste Zeit hinein haben hervorragende Forscher die Lehre von Rokitansky und Beneke als bedeutungsvoll für die Krebspathologie anerkannt.

Am nächsten stand wohl diesen Lehren in neuerer Zeit noch Paget,<sup>2)</sup> der sowohl eine lokale als auch allgemeine Anlage zur Bildung eines Carcinoms für notwendig ansah, beide sollen erblich übertragbar sein.

Nach Paget soll das Blut in diesem Falle eine große Neigung haben, das krebsige Material zu bilden. Ebenso glaubte auch Groß<sup>3)</sup> an eine Vererbung gewisser Gewebeeigentümlichkeiten.<sup>4)</sup>

Auch Esmarch<sup>5)</sup> hielt eine Prädisposition der Gewebe bei der Krebsbildung für notwendig. Ebenso spricht Hauser<sup>6)</sup> von der Möglichkeit des Bestehens einer in ihrem Wesen uns völlig unbekannten Disposition.

Als Anhänger der Diathesenlehre von Rokitansky und Beneke erklärten sich auch Severin Robinski,<sup>7)</sup> Helmkamp<sup>8)</sup> und Alberts.<sup>9)</sup>

Allgemein unterschied man zu dieser Zeit, besonders in Deutschland, eine erworbene und eine ererbte Anlage.<sup>10)</sup>

Man verstand unter Disposition eine gewisse labile Beschaffenheit der Körpergewebe, die unter der Einwirkung entweder derselben oder anderer Schädlichkeiten später zu der typischen Erkrankung führt, also eine gewisse Gewebsschwäche.

Am eingehendsten beschäftigte sich mit dieser Frage E. Wagner,<sup>11)</sup> der sich als ein eifriger Anhänger der Diathesenlehre zeigte. Aber auch er konnte wenig Positives bringen. Unter konstitutioneller Anlage verstand er ein Konglomerat von Eigenschaften, die sich auch

<sup>1)</sup> Cfr. Schmidt's Jahrb., 1892, Bd. 234.

<sup>2)</sup> Brit. med. Journ. Nov. 1887.

<sup>3)</sup> America Journal. Nov. 1887.

<sup>4)</sup> Wir werden auf die Frage der Heredität noch an einer anderen Stelle im Zusammenhang zurückkommen.

<sup>5)</sup> Arch. f. klin. Chir., 1889, Nr. 2.

<sup>6)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890, 12 Taf. und 268 S. S. 147.

<sup>7)</sup> Die Heilung des Krebses nach eigenen Untersuchungen und Beobachtungen dargestellt, Berlin 1891, 230 S., gr. 8°, ein höchst weitschweifiges und unwissenschaftliches Werk, das auf die Empfehlung innerer Anwendung von Kali chloricum hinausläuft.

<sup>8)</sup> Das Carcinom und seine Behandlung. Deutsche Mediz. Zeit., 1886, Nr. 46.

<sup>9)</sup> Das Carcinom in historischer und experim. pathol. Beziehung. Jena 1887, 4°, 306 S.

<sup>10)</sup> Cfr. Auerbach: Deutsche Mediz. Zeit., 1886, S. 655. Jany und Wolff: Ueber Vererbung, Virchow's Archiv, Bd. 103 und 105. Paul Berger: Die Ehe etc.

<sup>11)</sup> Die Krankheitsanlage. (Deutsches Archiv f. klinische Medizin, 1888, Nr. 4/5.)

vererben können, — als solche sah er den allgemeinen Körperbau, die Haut, die physiologischen Leitungsdifferenzen der Haut, die Herzkraft, weite Arterien etc. an.

Als man, wie wir späterhin sehen werden, auch die Entwicklungsgeschichte zu einer Erklärung der Krebsentstehung heranzog, als Cohnheim und Ribbert (cfr. Abschn. V) ihre Theorien aufstellten, an die sich die mannigfaltigsten Fragen und Forschungen knüpften, suchte man auch die Rezidive, deren rätselhafte Erscheinung sich ja am besten auf eine Diathese zurückführen ließ, wiederum vom lokalistischen Standpunkte aus, zu erklären. Aber bis in die jüngste Zeit hinein konnte man sich von dem Begriff einer spezifischen Disposition, die auch bei den Rezidiven eine Rolle spiele, nicht ganz frei machen.

Die Frage nach der Entstehung von Rezidiven wurde fast bei jeder Theorie, bis in die Neuzeit hinein, als eine überaus wichtige für das Krebsproblem anerkannt. Man hatte, wie wir gesehen haben, früher allgemein angenommen, daß das Rezidiv eine echte Neuerkrankung wäre. Nur wenige Forscher, wie z. B. Peyrilhe (cfr. S. 64), wagten die lokale Entstehung des Krebses und der Rezidive zu verteidigen.

Erst Thiersch (cfr. S. 233) sprach in seinem bedeutenden Werke (p. 234) zum ersten Male aus, daß das Rezidiv die Folge einer unvollständigen Exstirpation wäre. Thiersch entschuldigte sich sogar, daß er durch eine derartige Behauptung die Ehre der Chirurgen anzugreifen wage.

Thiersch<sup>1)</sup> unterschied, wie wir gesehen haben, 1. ein kontinuierliches Rezidiv, 2. ein Infektionsrezidiv, 3. ein regionäres Rezidiv. (Neuentwicklung in der Umgebung des Primärsitzes.)

Späterhin jedoch, als man sah, wie frühzeitig die Krebszellen in die Umgebung kommen, ließ man das regionäre Rezidiv fallen.

Das kontinuierliche Rezidiv erkannten Billroth und Winwarter<sup>2)</sup> nicht an, da diese Autoren vollständig im Banne der Diathesenlehre standen, während die späteren Forscher nur das kontinuierliche Rezidiv als ein echtes ansahen.

Boll hatte dann ebenfalls, wie Thiersch, die nicht vollständige Ausrottung des ganzen erkrankten Gefäßstammes als die Ursache des Rezidivs angesehen (cfr. S. 335).

Auch Winter<sup>3)</sup> stellte sich auf den Standpunkt von Thiersch, indem er unter Rezidiv das Weiterwachsen von Krebsteilen, welche bei der Operation in loco, in den Drüsen oder in inneren Organen zurückgelassen worden sind, verstand.

Alle neueren Forscher vertraten diese Ansicht, bis auf Petersen,<sup>4)</sup> der wieder die Diathesenlehre zur Erklärung der Rezidive heranzog.

Nach Petersen ist das Rezidiv eines Carcinoms eine solche Wiederkehr der Erkrankung, welche in ursächlichem Zusammenhang mit dem primären Carcinom steht.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 233.

<sup>2)</sup> Allgemeine chirurgische Pathologie, 15. Aufl., S. 827.

<sup>3)</sup> Ueber die Rezidive des Uteruskrebses. Stuttgart 1893. p. 5. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäk., XXVII, p. 108.

<sup>4)</sup> Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. 32, 1902, S. 592 und Bd. 34.

Jede Wiederkehr des Carcinoms, welche weder einen direkten (zurückgebliebene Reste) oder indirekten (die in der Umgebung bestehende Disposition kommt zum Ausbruch) Zusammenhang mit dem Primärtumor erkennen läßt, ist nach Petersen eine echte Neuerkrankung.

Fabre Domergue<sup>1)</sup> unterschied nur zwei Arten von Rezidiven (Repullation):

Das unmittelbar nach Abtragung der Geschwulst auf dem Operationsfelde entstehende ist leicht zu erklären, teils durch die inkomplette Entfernung des Tumors, oder dadurch, daß die Transformationsgrenze weit über das Operationsfeld hinausging, oder durch die Annahme, daß Geschwulsteile während der Operation auf das Operationsfeld fielen.

In ähnlicher Weise hatte schon Broca<sup>2)</sup> die Rezidive eingeteilt:

1. In ein Rezidiv „par repullation“ (nach vollständiger Zerstörung der Geschwulst).

Uebrigens machte auch schon Broca auf die mikroskopischen Herde aufmerksam.

2. In ein Rezidiv „par continuation“ (bei teilweiser Zerstörung).

Früher unterschieden die französischen Autoren ein „Récidiv à distance“ und ein „Récidiv sur place“.

Die erste Form deutete man allgemein als den Ausfluß einer Diathese.

Schwieriger zu deuten ist, nach Domergue, die zweite Art, das eigentliche Rezidiv, welches oft erst mehrere Jahre nach einer glücklichen Operation an derselben Stelle oder an einem entfernten Orte entsteht.

Hier zieht auch Domergue die Disposition zu Hilfe, indem er diese Art Rezidiv gleichsam für einen zweiten, primären Cancer erklärt.

Das von Thiersch aufgestellte regionäre Rezidiv gab übrigens zu vielen Mißverständnissen Veranlassung, deshalb nahm König<sup>3)</sup> eine andere Einteilung der Rezidive vor.

König unterschied:

1. das lokale Rezidiv (Wiederkehr an der ursprünglichen Stelle),
2. das regionäre Rezidiv (Wiederkehr in den zugehörigen Lymphdrüsen),
3. das metastatische Rezidiv (Wiederkehr in Metastasen).

Aber auch bei dieser Einteilung kam es zu Mißverständnissen wegen der Beschränkung auf die Lymphdrüsen, und weil die Bezeichnung regionär bisher in einem anderen Sinne gebraucht war. Deshalb schlug Winter eine anatomische Einteilung der Rezidive vor, indem er

1. ein lokales oder Wundrezidiv,
2. ein Lymphdrüsenrezidiv (an irgend einer Körperstelle),
3. ein metastatisches Rezidiv,

unterschied.

Diese Einteilung wurde allgemein angenommen, und nur Hauser hielt noch an dem regionären Rezidiv Thiersch's fest.

Als man nun in jüngster Zeit der Art des Wachstums des Carcinoms, besonders auf Grund der Ribbert'schen Theorie, mehr

<sup>1)</sup> Les Cancers épithéliaux. Paris 1898.

<sup>2)</sup> l. c. S. 290.

<sup>3)</sup> Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie, p. 807.



(Duodenal- und Oesophaguskrebs), O. Israel<sup>1)</sup> (zwei Fälle, a) Cancroid der Zunge und Zylinderzellencarcinom des Jejunum, b) Zylinderzellencarcinom der Gallenblase und Cancroid des Pankreaskopfes); L. Bard<sup>2)</sup> (Plattenepithelkrebs des Uterus und Zylinderzellenkrebs des Pankreas), Eckardt<sup>3)</sup> (Adenocarcinom des Fundus Uteri und malignes cystisches Adenom der Cervix), Hofbauer<sup>4)</sup> (Plattenepithelcarcinom der Cervix und Carcinoma cylindroepitheliale beider Tuben) u. a.

An Mitteilungen dieser Art fehlte es also nicht, es handelt sich bloß darum, alle diese Beobachtungen darauf hin zu prüfen, ob es sich um wirklich echte, primäre Carcinome oder um Metastasen gehandelt hat.

Vielfach wurden auch die sog. Kontaktinfektionen, auf die wir noch späterhin zurückkommen werden, als primäre Krebse angesehen; auf diese Weise erklärt z. B. Kaufmann seine Beobachtung, da der Patient sich mit dem Cancroid des Handrückens häufig das Auge zu reiben pflegte.<sup>5)</sup>

Um nun sicher beurteilen zu können, ob es sich in der Tat um multiple, primäre Krebse handelt, stellte Billroth<sup>6)</sup> für die Diagnose folgende Forderungen:

1. beide Carcinome müssen eine verschiedene, anatomische Struktur haben,
2. jedes der Carcinome muß histogenetisch vom Epithel des Mutterbodens abgeleitet werden,
3. jedes Carcinom muß seine eigenen Metastasen haben.

Alle diese Forderungen zu erfüllen, war oft nicht möglich.

R. Bucher<sup>7)</sup> glaubte, daß es für die Diagnose eines Primärtumors schon genüge, wenn man die Geschwulst von dem Epithel des Mutterbodens ableiten könne; im übrigen hält er eine Implantation von Carcinom auf epithelbedeckte Flächen nicht für beweiskräftig.

Bucher glaubt, daß es sich auch in dem Kaufmann'schen Falle um multiple Primärkrebsse oder um Metastasenbildung durch retrograde Lymphstauung gehandelt hätte.

Bucher teilt selbst eine Anzahl von Beobachtungen dieser Art mit und sucht auch die Entstehung der multiplen Primärkrebsse zu erklären.

Nach Bucher treten multiple, primäre Krebsherde da auf, wo ausgebreitete Erkrankungen vorliegen, welche erfahrungsgemäß, besonders in größeren Organen in Krebs umschlagen, ferner an solchen Stellen, wo ein besonders intensiver Reiz stattfindet, zumal an der

<sup>1)</sup> Verhandlungen der Berliner mediz. Gesellschaft. 18. Dez. 1895.

<sup>2)</sup> Arch. génér. Mai 1891.

<sup>3)</sup> Archiv f. Gynäkol., Bd. 55, 1898.

<sup>4)</sup> ibidem. Cfr. außerdem noch Michelson, I.-D., Berlin 1889; Notthaft (Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 43); Abesser (Zunge und Jejunum), I.-D., Berlin 1887; Podronzek (Prager med. Wochenschr., 1887, 14); Löhlein (Deutsche med. Wochenschr., 1889, 25); H. Hamm (Prager med. Wochenschr., 1896, 20); C. Herschel (Zur Multiplizität maligner Neubildungen), I.-D., Halle 1895; Baker (Naturforscher-Vers., Aachen 1900); R. Grünfeld (Münchener med. Wochenschr., 1901, 33); Litten (Verein f. innere Medizin, 21. 12. 1903).

<sup>5)</sup> Cfr. auch die Beobachtung von Luecke (Lehre von den Geschwülsten in: Pitth Billroth's Handbuch, S. 51).

<sup>6)</sup> Allg. chirurgische Pathologie und Therapie, 1889, S. 908.

<sup>7)</sup> Zur Kasuistik und Beurteilung der multiplen, primären Carcinome. I.-D., Zürich 1893. Cfr. auch Ziegler's Beiträge, Bd. 14, 1893, S. 71, in dieser Arbeit finden sich auch genauere Literaturangaben.

Haut, (Xeroderma, Rußwarzen, Paraffinkrätze, Arsenkeratose etc.), sobald die Erkrankung einen langsamen Verlauf nimmt.

Aber zum Ausbruch des Krebses gehört auch, nach Bucher, eine carcinomatöse Disposition.

Man bemühte sich schließlich auch, als man die histogenetische Struktur des Krebses genauer erforscht hatte, den histologischen Unterschied zwischen Primärtumor und Metastasen zu finden.

Schon Waldeyer<sup>1)</sup> hatte histologisch den Primärtumor als eine irreguläre Hyperplasie eines ganzen Organes angesehen und die Metastasen als rundliche Gebilde, welche das Gewebe verdrängen.

Auch die neueren Forscher, wie C. Schimmelbusch<sup>2)</sup> betrachten den Primärtumor als einen Uebergang des Organs in Krebs, während durch das Wachsen der metastatischen Geschwulstkeime die Organgewebe in denen die Metastase sitzt, verdrängt werden, die Zelle wird platt gedrückt und nekrotisch.

Man muß deshalb, um entscheiden zu können, ob es sich um einen Primärtumor oder eine Metastase handelt, die Grenzzone genauer untersuchen und wird dann finden, daß beim Primärtumor ein allmählicher Uebergang von Organgewebe in Tumorgewebe stattfindet, während die Metastase scharf vom Muttergewebe abgegrenzt ist.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit diesem Problem M. Walter.<sup>3)</sup> Dieser Autor teilte das Auftreten multipler, primärer Carcinome in mehrere Formen ein:

1. multiple, durch Krebsimplantation entstandene Carcinome.
2. Fälle von doppelseitigem Carcinom in gleichartigen Organen. (Symmetrische Erkrankungen, Systemerkrankungen.)
3. Fälle von multiplen Carcinomen, a) in demselben Organ, b) in verschiedenen Organen.
4. Fälle von Kombination verschiedenartiger Neubildungen, a) in demselben Organ, b) in verschiedenen Organen.

Walter führt für die verschiedenen Arten teils selbst beobachtete, teils aus der Literatur gesammelte Beispiele an.

Was nun die Aetiologie dieser Multiplizität betrifft, so glaubt Walter folgende Ursachen dafür verantwortlich machen zu können:

1. Krebszellenimplantation, 2. Multiplizität von Reizen, 3. Multiplizität von Geschwulstanlagen.

Also bis in die jüngste Zeit hinein, glaubt man bei der Aetiologie des Carcinoms die Disposition, — (Anlage oder Diathese), nicht entbehren zu können.

Wir sehen wiederum, wie auch in dieser Frage, die die ätiologische Seite der Krebspathologie berührt, alle Forscher nur vage Hypothesen aufstellen; ein positiver Beweis für die konstitutionelle Veranlagung zur Krebserkrankung ist nicht erbracht worden.

Die Autoren kamen über die Rokitsansky'sche Krasenlehre nicht hinaus und auch die Cellularpathologie war nicht imstande, die Krebsfrage nach der ätiologischen Seite hin, weiter zu fördern.

<sup>1)</sup> Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1873, Nr. 33.

<sup>2)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, 1889, p. 860.

<sup>3)</sup> Ueber das multiple Auftreten primärer, bösartiger Neoplasmen. I.-D. 1896. Rostock. (Cfr. auch Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 53, Heft I.

v.

## Die Embryonaltheorien.

---





Bisher handelte es sich bei unseren Erörterungen hauptsächlich um die morphologische Seite der Krebspathologie; die Aetiologie ist nur von einzelnen Forschern gestreift worden. Die Atrialtheorie, die Lymphtheorie, die Broussais'sche Entzündungstheorie hatten nur noch ein historisches Interesse.

Die Epithelialtheorie hatte ihren Platz trotz aller Einwände behauptet, — auch die Endothelfrage endigte schließlich mit einem Siege der Epitheltheorie.

Nun aber, nachdem die Krebsfrage, soweit sie das Morphologische betraf, geklärt erschien, versuchte man auch das Hauptproblem — die Frage nach der eigentlichen Ursache der Krebsbildung — zu lösen.

Vom cellular-pathologischen Standpunkt aus kam man in diesem Punkt auch nicht weiter; die Diathesenlehre war teilweise zu hypothetisch und befriedigte nicht, und die Irritationslehre beruhte auch auf einem hypothetischen Faktor.

Die einzig wissenschaftliche, auf cellular-pathologischem Boden stehende Theorie war bisher die Thiersch'sche (cfr. S. 231), die das Problem der Aetiologie zu erklären versucht hatte. Aber auch diese Theorie fand nicht allgemeine Anerkennung. Schon Waldeyer bekämpfte sie, indem er gerade das Gegenteil behauptete (cfr. S. 241), und deshalb bemühten sich die Forscher, nunmehr das Krebsproblem von einem anderen Gesichtspunkte aus zu lösen, und zwar vom entwicklungsgeschichtlichen.

Wir müssen hier zunächst

### Franz Boll's Theorie —

(1876)

erörtern.

Weder die Bindegewebs-, noch die Epithel- und Endotheltheorie vermöchten das große Rätsel der Krebsätiologie zu lösen.

Franz Boll,<sup>1)</sup> der geniale und leider nur allzufrüh verstorbene

<sup>1)</sup> 1849—1879. Schüler von Dubois Reymond, Entdecker des Scharpurs, später Professor der vergleichenden Anatomie und Physiologie an der Universität Bonn, in seiner Monographie: „Das Prinzip des Wachstums“. Eine anatomische Untersuchung. Berlin 1876. 82 S. 8°. Mit 1 Kupfertafel und 3 Holzschnitten. (Prof. Ranvier gewidmet.)

Forscher, suchte von einem neuen Gesichtspunkte aus dieser Frage näher zu treten. Boll, der schon als Student in Berlin, im Jahre 1869, durch die damals gerade erschienene Arbeit von Köster, der neue Bahnen in der Krebsforschung eröffnete, angeregt wurde, sich mit dieser Frage zu beschäftigen, schildert den damaligen Stand in der Krebsfrage folgendermaßen (S. 2):

„Es stehen sich zwei Theorien diametral gegenüber, von denen eine jede sehr wohl die Lücken und Irrtümer der gegnerischen Theorie anzeigen, aber nicht ihre eigene Richtigkeit beweisen kann. Einen Augenblick lang tritt eine neue Theorie zwischen die Streitenden, und sucht, wie die beiden ersten aus der „Wucherung“ des Bindegewebes und der Epithelien, so aus der der Lymphgefäßendothelien die Bildung der Krebse herzuleiten; aber auch sie erweist sich als vollkommen ungenügend, das große Rätsel zu lösen.“

Der Fehler, der allen drei Theorien in bezug auf die Aetiologie des Krebses anhaftete, war nach Boll der, daß man bisher ohne weiteres annahm, daß irgend einem Gewebe an und für sich die Eigenschaft zukomme, durch spontane Vermehrung seiner Elementarteile einen pathologischen Wachstumsvorgang auszuführen.

Alle drei Theorien stimmen in dieser durch nichts bewiesenen Voraussetzung überein, — sie differieren nur darin, daß jede einzelne einem anderen Gewebe diese Eigenschaft vindizieren will.

„Einstülpungen, Wucherungen, Zapfenbildung werden ohne weiteres als eine Eigenschaft der Gewebe angesehen, wie wenn die Autoren persönlich mit dabei gewesen wären.“

Was aber die Autoren, nach Boll, gesehen haben, sind Produkte, aber keine Prozesse.

Diese Ausdrücke rührten von der Entwicklungsgeschichte her, besonders von Remak, aber Boll vermißte auch hier die wissenschaftliche Begründung des aufgestellten Dogmas, — daß irgend einem Gewebe oder irgend einer Zellenmasse an und für sich die Eigenschaft zukomme, durch spontane Vermehrung seiner Elementarteile einen embryonalen Wachstumsvorgang auszuführen.

Dieser Satz bildet nun die unbewiesene Voraussetzung der Krebs-theorien in der Entwicklungsgeschichte.

Die Richtigkeit dieses Satzes, die Remak nie bewiesen hat, will Boll nun untersuchen.

Zu diesem Zweck studierte er genau das Wachstum eines embryonalen Organs, nämlich, nach dem Vorbild von Remak, das der Lunge des bebrüteten Hühnchens, um das Problem der Bestimmung der physiologischen Funktion des Wachstums zu lösen.

Zunächst nun untersuchte Boll das Verhältnis der Blutgefäßschlingen zu der wachsenden Epithelialanlage der Lunge, während des 8.—11. Tages der Bebrütung — (von Remak nicht beobachtet) — mittelst einer von Boll selbst angegebenen Gefriermethode.

Dabei konnte Boll folgende Beobachtungen machen:

1. Die Blutgefäße sind nach einem strengen Gesetz angeordnet, indem sie stets nur die Buchten und Täler, niemals aber die Vorsprünge und Erhabenheiten der epithelialen Lungenanlage berühren.
2. In der Nähe der Blutkapillaren ist die Epithelialschicht verdünnt. — entfernt von den Kapillaren verdickt.

Die Bindegewebszellen stehen an den Enden der Lungenvorsprünge

senkrecht zu den letzteren; in den Lungeneinschnitten sind sie senkrecht gegen den Grund gerichtet. An den Längsseiten der Lungenvorsprünge herrscht eine mehr indifferente Form der Bindegewebszellen vor.

Remak hatte beobachtet, daß für alle drüsigen Organe der Bildungsvorgang des Wachstums ein identischer ist.

Aber welches dies Prinzip ist, hat er nicht gefunden, sondern nur umschrieben, indem er jedem epithelialen Drüsenkeim die Fähigkeit zuschrieb, *proprio motu* in das unterliegende Gewebe einzudringen (Einstülpung), und als Sprossen, Ausläufer und Fortsätze mit einer gewissen, großen Regelmäßigkeit auszuwachsen.

Nur diese einzige Elementarkraft wurde von Remak für das Wachstum verantwortlich gemacht und von den Forschern akzeptiert. Aber in der Natur ist, nach Boll, eine Wechselwirkung zweier oder mehrerer Kräfte zu einem physikalischen Vorgang notwendig.

Nur Reichert machte den Einwand, wie es zu verstehen wäre, daß bei einem solchen Wachstumsprozeß die epithelialen Fortsätze stets gegen die Matrix, d. h. gegen den Ort des mechanischen Widerstandes wachsen und vorgeschoben werden. Aber dieser Einwand wurde nicht weiter beachtet.

Boll versuchte nun die Lücke in der Remak'schen Theorie auszufüllen, indem er den Satz aufstellte, daß auch die gefäßführende, bindegewebige Grundlage beim Wachstum Veränderungen erleide, mit ebensolcher charakteristischen Regelmäßigkeit, wie die epitheliale Anlage.

Boll stellt auf Grund dieser Auffassung nun das Prinzip auf:

„Die Entwicklung der Lunge ist ein Kampf zwischen dem gegen die bindegewebige Grundlage vordringenden Epithel und den gegen das Epithel vordringenden, gefäßführenden Fortsätzen der bindegewebigen Grundlage; die Lunge selbst ist nicht das Resultat eines rein einseitigen Entwicklungsprinzips, sondern eines Kompromisses zwischen zwei verschiedenen, sich gegenseitig bestimmenden Prinzipien.“

Auch jedem wachsenden Kapillarrohr kommt eine in der Richtung seiner Längsachse wirkende Druckkraft zu, welche auf die Form des zu bildenden Organes bestimmend einwirken kann.

Ein Gefäßbaum steigt aus der bindegewebigen Grundlage auf und dringt gegen die epitheliale Anlage der Lunge vor. An jeder Stelle, wo eine Kapillarschlinge dieses Gefäßbaumes die Epithelial-schicht berührt, treibt sie sie vor sich her und verdünnt sie. — Durch dieses mechanische Wachstum entstehen die Lungeneinschnitte.

Die regelmäßige Konfiguration der Lunge (Einschnitte und Vorsprünge) wird allein bedingt durch eine entsprechend regelmäßige Schwankung in der Wachstumsintensität oder Wachstumsgeschwindigkeit der beiden die Lungen bildenden Gewebe.

Ueberwiegt nun die Wachstumsgeschwindigkeit des Epithels, dann entstehen Vorsprünge; wachsen die Kapillaren schneller, dann bilden sie Einschnitte; das Wachstum der Blutgefäße hat Boll direkt beobachtet, für das Wachstum der Epithelien kann er jedoch nur indirekte Beweise vorbringen.

Die Epithelien verhalten sich, nach Boll, passiv, z. B. bei dem Wachstum der Nieren der Cephalopoden. Wo die gefäßführende Matrix allein aktiv wächst, entstehen Kiemen, aber keine Lungen; letztere können sich nur dann entwickeln, wenn die Epithelien den Gefäßen gegenüber eine einschränkende Wirkung ausüben.

Nach diesem Modus also wachsen, nach Boll, alle Organe, in denen Epithelien und Blutgefäße, Grenzblätter und mittleres Keimblatt zusammenstoßen.

Stets wird das Wachstum bei höheren Tieren durch kombinierte Aktion verschiedener Gewebe bedingt; ein einzelnes Gewebe ist dazu nicht imstande. Das Wachstum der Organe ist dem Zeugungsprozeß ähnlich.

Die Entwicklung der Lunge und der drüsigen Organe stellt nichts anderes vor, als einen fortgesetzten Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel.

Die Produkte der Keimklätter bleiben z. B. in der Lunge des Hühnchens vom 8.—11. Tage an stets getrennt, und eine genetische Vermischung beider Gewebeskategorien kommt von diesem Zeitpunkt an nicht mehr vor.

Das gesamte Gewebe der embryonalen Matrix, aus dem sich die Blutgefäße und das Bindegewebe entwickeln, bezeichnet Boll als Gefäßkeimgewebe.

Diese Resultate seiner Studien brachte nun Boll auch auf das Krebsproblem in Anwendung. Das Cancroid entsteht nicht, wie Thiersch angenommen hat (cfr. S. 231), infolge einer Grenzverschiebung des Epithels gegen das Bindegewebe, sondern, nach Boll, durch den wieder ausgebrochenen Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel, der, wie in der eigentlichen Entwicklungsperiode zur Bildung der normalen Oberflächenorgane, der Drüsen etc., so in der Involutionsperiode zur Bildung der pathologischen Oberflächenorgane führt. Der Zusammenhang zwischen Involutionsperiode und Krebs war von jeher bedeutungsvoll.

Die Involutionsperiode ist, nach Boll, der Epilog der Entwicklungsperiode, und dadurch charakterisiert, daß in ihr die Gewebe noch einmal, wenn auch viel schwächer, wieder Wachstumsvorgänge einleiten, die prinzipiell mit denen der Entwicklungsperiode übereinstimmen. Noch einmal befinden sich die Gewebe in einem Zustand formativer Reizbarkeit, ähnlich dem embryonalen, und zeigen, wenn auch in beschränktem Grade, die Fähigkeit, noch einmal neue Oberflächenorgane zu bilden.

Diese Bildung findet statt, wenn an irgend einer Stelle ein äußerer Reiz die bereits zur Bildung neuer Oberflächenorgane geneigten Gewebe trifft.

Boll sucht nun auch den Begriff „Reiz“, der bisher allgemein als die nächste Ursache des Krebses bezeichnet wurde, — einen Begriff, den man aber nie näher definiert hatte —, genauer zu erforschen.

Er unterscheidet drei Arten des Reizes:

1. konstante Reize durch fortdauernden, mehr oder minder intensiven Druck auf einen Punkt der Körperoberfläche,
2. periodische Reize — Druck mit Intervallen,
3. einmalige Reize, Traumen, die eine bestimmte Stelle einmal und nicht wieder treffen, und in ihr einen Reizungszustand zurücklassen.

Nur die beiden letzten Arten von Reizen kommen, nach Boll, für die Aetiologie des Krebses in Betracht.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Wir werden auf diesen Punkt späterhin bei der speziellen Aetiologie noch genauer eingehen müssen.

Nicht dauernde, sondern intermittierende oder einmalige Reize sind für die Entstehung des Krebses von Wirksamkeit in jener Periode, „in welcher der Wein im Fasse sich rührt“ (S. 74).

Die dauernden Reize führen nach Boll nicht zur Bildung eines Krebses, sondern es entstehen pathologische Bildungen von anderer Art, wie z. B. der Clavus.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (cfr. S. 288), gelegentlich der Auseinandersetzung über Waldeyer's Definition des Krebses als „eine atypische, epitheliale Neubildung“, auf den Clavus hingewiesen, der auch anatomisch als eine atypische, epitheliale Neubildung erscheint, und doch keine krebsigen Eigenschaften besitzt.

Wir haben auch gesehen, wie die Anhänger Waldeyer's diese Ausnahme zu erklären versuchten mit Hilfe der Thiersch'schen Theorie, indem sie behaupteten, daß beim Krebs das Bindegewebe mitwuchere, während beim Cancer dasselbe zurückgedrängt würde.

Auch Boll wendet sein Interesse den Beziehungen zu, die der Clavus zum Krebs hat, und sucht diese Verhältnisse auf Grund seiner Forschungen über das Wachstum genauer darzulegen.

„Im Clavus,“ sagt Boll, „ist eine Atrophie des gefäßhaltigen Papillarkörpers eingetreten, der dadurch absolut unfähig geworden ist, den Grenzkrieg gegen das Epithel aufzunehmen, welches das Wesen des Cancroid ausmacht.“

Das hypertrophische Epithelgewebe ist stets nach außen über die natürliche Oberfläche des Organismus gerichtet, niemals aber nach innen gegen die bindegewebige Matrix, weil nach den Boll'schen Prinzipien die Matrix den Ort des mechanischen Widerstandes bildet. In dem Clavus stellt die plattgedrückte, bindegewebige Grundlage den Ort eines konstanten, mechanischen Widerstandes dar, gegen den das hypertrophierende Epithel nicht siegreich vorzudringen vermag, weil in ihm jene Abwechslung starker und schwacher Stellen fehlt, die für das Zustandekommen des zur Bildung eines wirklichen Oberflächenorgans führenden Durchwachungsprozesses notwendig ist.

Diese interessanten Beziehungen des Clavus zum Krebse gaben Boll auch Veranlassung, die Bedeutung der Kapillaren für den Wachstumsprozeß und die Krebsbildung genauer zu erforschen.

„Wie geht es zu,“ sagt Boll, „daß ein Gewebe — das Epidermisgewebe der Schwiele — hypertrophieren kann, wenn die Zuführung des Ernährungsmaterials durch die Zusammendrückung der Gefäße des Corpus papillare „ein geringerer ist, als in der Norm?“

Darauf kann Boll auf Grund der bisherigen Ansichten über die Bedeutung der Kapillaren, denen man bisher nur eine nutritive und keine formative Funktion zuschrieb, keine Antwort geben.

Nach Boll haben aber die Kapillaren auch die Funktion, dem erwachsenen Organe die typische Form zu erhalten, — auch im erwachsenen Organe findet der Grenzkrieg statt.

Nach dem Boll'schen Prinzip gewinnt dann das Epithel die Oberhand, wenn das Bindegewebe geschwächt ist.

Das Resultat der Boll'schen Studien läuft also auf die Thiersch'sche Hypothese hinaus; nur daß Boll beim Bindegewebe den Kapillaren die Hauptrolle zuwies.

Boll glaubt nun die Entstehung eines Cancroids auf folgende Vorgänge zurückführen zu müssen. Er gibt allerdings selbst zu, daß er bei der Schilderung derselben von der bisherigen streng wissen-

schaftlichen Basis abweichen und mehr zu hypothetischen Kombinationen greifen müsse.

Es besteht eine antagonistische Spannung zwischen Bindegewebe und Epithel. Solange nun dieses Gleichgewicht unverändert fortbesteht, bleibt auch eine Konstanz in der Dicke der Epidermis. Es werden aber mehr junge Epithelzellen gebildet, als abgestoßen, sobald die der Wachstumsspannung des Epithels entgegenstehende Spannung der Gefäße nachläßt.

Kommen nun periodische oder einmalige Reize hinzu, so entsteht nicht, wie beim Clavus, durch kontinuierlichen Reiz eine Atrophie, sondern eine Hypertrophie der gefäßführenden Matrix, welche sofort das Signal gibt zum Ausbruch jenes Grenzkrieges, der bisher geschlummert hat, zwischen Bindegewebe und Epithel, und der im embryonalen Leben für das Wachstum der Organe bestimmend ist. Es findet eine Erschütterung des Wachstumsgleichgewichts statt.

Auch bei diesem Prozeß findet eine Uebereinstimmung mit den in der wachsenden Lunge stattfindenden Vorgängen statt.

Auch hier findet man, nach Boll, jene elementare Tatsache, daß überall die Blutgefäße den Einschnitten der Epithelialmasse entsprechen, während die Vorsprünge — die Zapfen der Epithelialmassen — allein gegen die gefäßfreien Stellen der bindegewebigen Grundlage vordringen. Die Vascularisation geschieht nicht, wie bisher angenommen wurde, nachträglich; daher hätten, nach Boll, die Autoren diesen Prozeß falsch gedeutet.

Den Kapillaren hatte man bisher in der Krebsätiologie nur insofern eine Bedeutung zugemessen, als einzelne Autoren die Krebszelle resp. Epithelzelle aus den Zellen der Blutgefäßwände hervorgehen ließen (Cruveilhier, C. O. Weber, Gussenbauer u. a., cfr. auch S. 249), aber das Problem, ob das Carcinom seine eigenen Gefäße hat, oder von den Gefäßen des Mutterbodens versorgt wird, ist von den Forschern nur selten einer Untersuchung unterzogen worden. Wie C. Friedländer bemerkt, sind das Fragen von wesentlich morphologischem Charakter, deren Untersuchung erst in zweiter Reihe interessiert (cfr. S. 288).

Wir finden über dieses Problem in der älteren Literatur nur Angaben von Schröder v. d. Kolk,<sup>1)</sup> der durch Injektionen nachgewiesen haben wollte, daß sich z. B. Venen in der Geschwulst nicht bilden, sondern nur Arterien. Die eingeschlossenen Venen sind älterer Natur, und das Blut kehrt zu den Arterien wieder zurück.

In neuerer Zeit hat Belopolski<sup>2)</sup> eine Neubildung von Gefäßen nicht beobachten können.

Eine Reihe von Autoren hat auch Krebse ohne Gefäße beschrieben, z. B. teilten Skrzyszka,<sup>3)</sup> Langhans,<sup>4)</sup> Eberth<sup>5)</sup> und Perls<sup>6)</sup> derartige Beobachtungen bei Lungenkrebs mit; bei Leberkrebs Weigert<sup>7)</sup> und Litten;<sup>8)</sup> bei Larynxkrebs Klebs.<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Observat. anat. pathol., 1828.

<sup>2)</sup> l. c. S. 286.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 11, p. 179.

<sup>4)</sup> ibidem Bd. 38, p. 497.

<sup>5)</sup> ibidem Bd. 49, p. 51.

<sup>6)</sup> ibidem Bd. 56, p. 497.

<sup>7)</sup> ibidem Bd. 67, p. 492.

<sup>8)</sup> ibidem Bd. 80, p. 269.

<sup>9)</sup> ibidem Bd. 38, p. 201.







Trotzdem gebührt Boll das Verdienst in bezug auf die Aetiologie des Krebses den Forschern neue Wege gezeigt zu haben, auf denen man weiter kommen konnte, ferner hat Boll das Verdienst, die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Untersuchung der Randpartien des Krebses gelenkt zu haben, eine Methode, von der spätere Forscher mit vielem Erfolg auch Gebrauch gemacht haben.

### Julius Cohnheim's Theorie.

1875.

{ states in a few words in p. 424  
See this before writing up Cohnheim

Wie wir schon wiederholt hervorgehoben haben, bewegten sich die Forschungen in der Krebspathologie hauptsächlich auf morphologischem Gebiet. Die Struktur des Krebses und dessen histogenetischer Ursprung hatte die Forscher hauptsächlich beschäftigt. Die Aetiologie des Krebses wurde nur hin und wieder gestreift. Bisher hatte man als ätiologische Momente für die Entstehung verantwortlich gemacht — den Reiz (Irritation), das Trauma und die Infektion. Dann stellte Thiersch seine Theorie von den Störungen des statischen Gleichgewichts zwischen Epithel und Bindegewebe auf, und schließlich erklärte, wie wir eben gesehen haben, Boll das Cancroid als Resultat des in der Involutionsperiode wieder ausbrechenden Grenzkrieges zwischen Bindegewebe und Epithel.

Alle diese Theorien haben ihre Mängel und Lücken und beruhen teilweise auf theoretischen Spekulationen. Der Reiz allein erzeugt noch keinen Krebs. Monatelang pinselte z. B. Hanau das Scrotum von alten Hunden mit Teer ein und erzeugte nur ein Ekzem.

Das Trauma bildet, wie wir noch späterhin sehen werden, nur eine indirekte Ursache zur Krebsbildung und zwar auch nur in einzelnen Fällen.

Auch Cohnheim<sup>1)</sup> legt dem Trauma nur eine geringe Bedeutung für die Aetiologie bei, indem er sich auf statistische Berichte stützt. Boll<sup>2)</sup> z. B. berichtete, daß unter 344 in der Langenbeck'schen Klinik operierten Carcinomen nur bei 12 Proz. ein Trauma nachgewiesen werden konnte. v. Winiwarter<sup>3)</sup> berichtet aus der Billroth'schen Klinik über einen Prozentsatz von 7,06 und Maaß<sup>4)</sup> konnte unter 278 Fällen von Carcinom nur bei 1,44 Proz. ein vorhergehendes Trauma feststellen.

Cohnheim legt dem Trauma nur die Fähigkeit bei, eine Congestion und Entzündung hervorzurufen.

Eine infektiöse Entstehung des Krebses glaubt Cohnheim auch bestreiten zu müssen, da eine sicher beglaubigte epidemische Verbreitung oder eine Infektion bei der Operation oder eine Infektion des Penis bei Uteruscarcinom bisher nicht bekannt sei; ebensowenig sei bisher eine Uebertragung auf das Tier gelungen.

Bei Infektionsgeschwülsten wird ferner das Virus selbst ver-

<sup>1)</sup> Geboren 1839, gestorben 1889, pathol. Anatom in Breslau und Leipzig. Vorlesungen über allgem. Pathologie. 2. Aufl. Berlin 1882. S. 723—796.

<sup>2)</sup> l. c. S. 330. (Cfr. auch S. Wolff: Zur Entstehung von Geschwülsten nach traumatischen Einwirkungen. I.-D. Berlin 1874.)

<sup>3)</sup> Beiträge zur Statistik der Carcinome. Stuttgart 1878. p. 48.

<sup>4)</sup> Berliner klinische Wochenschrift, 1880, Nr. 47.



Ungleich häufiger jedoch sind Carcinome des Urogenitalsystems bei Kindern beobachtet worden.

Ueber den Hodenkrebs bei Kindern berichtete in ausführlicher Weise zuerst Guersant.<sup>1)</sup>

Es folgte dann bis in die Neuzeit hinein eine ziemlich große Kasuistik, u. a. von H. Hirschsprung,<sup>2)</sup> von Bokai,<sup>3)</sup> Trélat.<sup>4)</sup>

Fälle von Krebs der Portio und der Cervix im jugendlichen Alter veröffentlichten Eckhardt<sup>5)</sup> und Ganghofner.<sup>6)</sup>

Recht zahlreich sind auch die Veröffentlichungen über Nierenkrebs im jugendlichen Alter.<sup>7)</sup>

Gerstacker z. B. gibt als Ursache des so häufigen Vorkommens der Nierencarcinome im Kindesalter, das frühzeitige Funktionieren der Nieren im Fötalleben an. In der Kindheit bilden den Ausgangspunkt der Geschwulst die Epithelien der Harnkanälchen, und zwar handelt es sich um eine embryonale Anlage. Im Greisenalter findet durch interstitielle Wucherungen eine Abschnürung der Harnkanälchen statt.

Wir sehen, wie zahlreich vor Thiersch und auch späterhin die Veröffentlichungen über Krebskrankheit im Kindesalter sind.<sup>8)</sup> Damit stimmt nun die Thiersch'sche Theorie von der Schrumpfung des Bindegewebes als Ursache des Krebses nicht überein.

Zur Lösung aller dieser Schwierigkeiten, welche das Problem von der Aetiologie des Krebses bereitete, stellte nun im Jahre 1875 Julius Cohnheim seine Theorie auf.

Boll hatte, wie wir eben erörtert haben, zuerst in ausführlicher Weise auf embryonale Verhältnisse zurückgegriffen; allein seine Theorie hielt den Angriffen Virchow's und Friedländer's nicht Stand.

Auch Cohnheim glaubte, in embryonalen Faktoren das Problem von der Aetiologie des Krebses gefunden zu haben.

Schon Thiersch und Waldeyer hatten zur Stütze ihrer Theorie von dem Vorkommen von epithelialen Tumoren an Stellen, die sonst kein Epithel führen, auf die Hypothese von den versprengten Keimen, eine Hypothese, die schon Remak aufgestellt hatte, zurückgegriffen (cfr. S. 226 und 241).

Wir finden aber in dieser Beziehung auch schon Beschreibungen von älteren Autoren, z. B. von Lecomte (1787),<sup>9)</sup> der Knorpelmassen in einem Mammacarcinom fand. Allerdings konnte sich Lecomte über diesen Vorgang keine Rechenschaft geben. Er schildert seine Beobachtungen folgendermaßen: „Ces portions cartilagineuses étaient inégalement dispersées dans la tumeur, tantôt en petites masses, tantôt en grenailles, ailleurs en aiguilles.“

<sup>1)</sup> Bullet. de Thérap., 1865, Bd. 59, p. 407.

<sup>2)</sup> Ugeskrift for Læger. 3 R. VI, S. 27.

<sup>3)</sup> Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten.

<sup>4)</sup> Progrès méd., 1884 (22–24).

<sup>5)</sup> Archiv f. Gynäkologie, 1887, p. 471.

<sup>6)</sup> Zeitschrift f. Heilkunde, 1888, p. 337.

<sup>7)</sup> (Cfr. Czerny: Archiv f. Kinderheilkunde, 1890, 4. Gerstacker: Zur Kenntnis des primären Nierenkrebses. I.-D. Berlin 1880. Leibert: Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 21, S. 276, u. a.)

<sup>8)</sup> (Cfr. auch die neueste monographische Bearbeitung von A. Steffen: Die malignen Geschwülste im Kindesalter. Stuttgart 1905.)

<sup>9)</sup> Journal de Médecine, 1787, T. 73. (Cfr. auch Rouzet: Recherches et Observations sur le Cancer. Paris 1818.)



Virchow teilte die Geschwülste nach ihren Geweben, — also morphologisch, — ein:

1. in Geschwülste, welche in ihrer Zusammensetzung irgend einem einfachen Gewebe des Körpers entsprechen = histoide Geschwülste;
2. in solche, in deren Aufbau mehrere Gewebe eingehen, so daß eine kompliziertere Struktur mit einer bestimmten, typischen Anordnung der Teile besteht = organoide Geschwülste;
3. in Geschwülste, in denen ganze Systeme des Körpers, wenn auch in unvollständiger Weise repräsentiert sind = teratoide Tumoren.

Aber diese Einteilung enthält, nach Cohnheim, viele Mängel; denn zur ersten Gruppe könnte man z. B. nur das Angiom rechnen. Dann wendet sich Cohnheim auch gegen die Bezeichnung organoide Geschwülste, denn unter „Organ“ versteht man eine funktionierende Masse, während doch das schönste Adenom zu einer physiologischen Leistung unfähig ist. Deshalb faßt Cohnheim die histoiden und organoiden Geschwülste in eine Hauptgruppe zusammen und unterscheidet:

1. Geschwülste, deren Hauptmasse nach dem Typus der Binde-substanzen gebaut ist (Fibrom, Lipom, Myxom, Chondrom, Osteom, Angiom, Lymphom, Sarkom und Mischgeschwülste).
  2. Solche von epithelialem Typus (Epithelioma, Onychoma, Kystoma, Adenoma und Carcinoma).
- Bei diesen beiden Gruppen schließt sich Cohnheim vollständig dem **Waldeyer'schen** histogenetischen Einteilungsprinzip in desmoide und epitheliale Tumoren an (cfr. S. 267).
3. Solche vom Typus des Muskelgewebes (Myoma laevicellulare und striocellulare).
  4. Solche vom Typus des Nervengewebes (Neurom und Gliom).<sup>1)</sup>

Die zweite Hauptgruppe bilden die Teratome Virchow's (Typus = Dermoidcyste).

Auch die bisher übliche Definition des Krebses als eine Volumzunahme durch Gewebsneubildung, bei der kein physiologischer Abschluß gewonnen wird (Lücke,<sup>2)</sup> hält Cohnheim nicht für richtig; denn eine Herz- und eine Blasenhypertrophie und eine Elephantiasis haben auch keinen physiologischen Abschluß.

Das „Atypische“ ist nach Cohnheim das unerläßliche Kriterium jeder Geschwulst, aber da auch bei der Entzündung ein atypischer Prozeß stattfindet, so ist für die Definition einer Geschwulst die Aetiologie von der größten Wichtigkeit.

Und hierbei spielt nun nach Cohnheim die angeborene Anlage die wichtigste Rolle!

Für die sog. Teratome hatte Lücke bereits den Beweis der angeborenen Anlage erbracht. Cohnheim dehnte aber diese Ursache auch auf die histoiden und organoiden Geschwülste Virchow's aus.

Cohnheim stellte folgende Hypothese für die Entstehung aller Geschwülste auf:

<sup>1)</sup> Cfr. Klebs: Prager Vierteljahrschrift, Bd. 133.

<sup>2)</sup> Pitha-Billroth's Handbuch, II, 1.

In einem frühen Stadium der embryonalen Entwicklung werden mehr Zellen produziert als für den Aufbau des betreffenden Teils nötig sind, — ein Zellenquantum ist unverwendet geblieben, von an sich vielleicht nur sehr geringfügigen Dimensionen, aber wegen der embryonalen Natur seiner Zellen von großer Vermehrungsfähigkeit.

Der Zeitpunkt dieser überschüssigen Produktion von Zellen muß, nach Cohnheim, in ein sehr frühes Stadium zurückverlegt werden, möglicherweise in die Entwicklungsperiode zwischen der vollendeten Differenzierung der Keimblätter und der fertigen Bildung der Anlagen der einzelnen Organe.

Nur so wäre es, nach Cohnheim, erklärlich, warum aus dem Fehler später nicht Riesenwuchs eines Körperteils, sondern lediglich eine histoide Geschwulst, d. h. exzessives Wachstum nur eines der Gewebe des Teils resultiert.

Möglich ferner, sagt Cohnheim, daß das überschüssige Zellenmaterial mehr oder weniger gleichmäßig über eine der histogenetischen Keimanlagen verteilt, oder aber an einer Stelle mehr oder minder abgeschlossen sitzen bleibt. Dies würde die lokale Anlage eines Organs oder selbst nur einer bestimmten Region eines solchen zur späteren Geschwulstbildung involvieren, jenes dagegen die Anlage eines Systems, z. B. des Skeletts oder der Haut etc.

Aber Cohnheim erklärt selbst die letztere Theorie nur für den schüchternen Versuch zu einer Hypothese.

Einen direkt experimentellen Beweis für seine Geschwulsttheorie konnte Cohnheim allerdings nicht erbringen, aber aus einigen Experimenten von Zahn<sup>1)</sup> und Leopold<sup>2)</sup> (letztere in seinem Institut ausgeführt), glaubte Cohnheim doch den Schluß ziehen zu müssen, daß dem embryonalen Gewebe eine ganz besondere, biologische Eigenschaft eigentümlich sei, die für seine Geschwulsttheorie von Wichtigkeit wäre.

Zahn und Leopold implantierten verschiedene Gewebsteile in die vordere Augenkammer und in die Bauchhöhle von Kaninchen. Diese Experimente ergaben, daß Gewebstücke von schon geborenen Kaninchen vollständig resorbiert wurden, während z. B. fötaler Knorpel in der überraschendsten Weise zu einem Enchondrom auswuchs.

Da Cohnheim selbst also einen direkten, experimentellen Nachweis für seine Theorie nicht erbringen konnte, so suchte er zur Stütze derselben eine Reihe indirekter Beweise heranzuziehen. Hierzu rechnete Cohnheim zunächst die glaubhaft nachgewiesenen Fälle von Vererbung der Geschwülste und berief sich hierbei auf die von Lücke im Pitha-Billroth'schen Handbuche angeführten Beobachtungen.

Cohnheim selbst beobachtete bei zwei Brüdern im Alter von drei Jahren primäre Nierensarkome mit Metastasen in Lungen und Leber.

Einen fernerer indirekten Beweis für seine Theorie sieht Cohnheim in dem kongenitalen Auftreten von Geschwülsten, sowohl von ererbten, als auch ohne Heredität.

<sup>1)</sup> Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. (In den Protokollen des Congrès méd. internat. de Genève, 1878.)

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 85, S. 283.

Von den Teratomen und den pigmentierten Naevus wußte man schon lange, daß sie oft angeboren vorkommen. Kongenitale Gewächse sind nach Cohnheim nicht selten; er beruft sich im besonderen auf die Beobachtungen von Schuh<sup>1)</sup> und Vogt.<sup>2)</sup>

Späterhin in der zweiten Auflage seiner Allgemeinen Pathologie, wies Cohnheim noch besonders auf die Mitteilungen von Maaß<sup>3)</sup> und Ahlfeld<sup>4)</sup> hin. Aber es wäre, nach Cohnheim, schwer zu entscheiden, ob die überschüssigen Zellhaufen embryonaler Natur seien; leichter fiel schon die Entscheidung, wenn solche Zellhaufen inmitten von mit ihnen nicht übereinstimmenden Geweben liegen, wenn man also z. B. Knorpelinseln in fertigem Knochengewebe fände.<sup>5)</sup>

Die Hauptsache jedoch besteht, nach Cohnheim, in der Anlage des überschüssigen Zellenmaterials.

Cohnheim will nicht, daß man sich durchaus an das überschüssige Zellenmaterial klammert; wesentlich ist die Potenz, die sich z. B. bei einer individuellen Vererbung auch bemerkbar macht. Diese Fähigkeit bezeichnet Cohnheim als potentielle Anlage zu einer Geschwulstbildung und identifiziert sie mit Ziegler's<sup>6)</sup> Zellen, die von Anfang an eine abnorm starke Lebensbewegung erhalten haben.

Damit nun aus diesem überschüssigen Zellenmaterial sich eine Geschwulst entwickle, ist, nach Cohnheim, nur eine ausreichende Blutzufuhr notwendig. Nur insofern steht das Trauma in ätiologischer Beziehung zum Krebs, als durch dasselbe eine reichlichere Blutzufuhr hervorgerufen wird.

Cohnheim beruft sich in dieser Beziehung auf einen von Maaß<sup>7)</sup> beobachteten Fall von Angiom, das nach einem Säbelloch stark zu wachsen anfing. Dem Trauma legte jedenfalls Cohnheim nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Ueber den eigentlichen Anstoß zur Wucherung kann Cohnheim aber auch nichts sagen.

Nicht jeder Keim entwickelt sich zu einer Geschwulst. Vielleicht wird dies nach Cohnheim durch den Widerstand der Gewebe verhindert; insofern wirkt das Trauma indirekt, als es den Widerstand der Gewebe schwächt.

Ueber das eigentliche ätiologische Moment wußte also auch Cohnheim nichts vorzubringen!

Eine weitere Untersuchung Cohnheim's erstreckte sich auf den ersten Sitz der Geschwulstbildung.

Lippen, Zunge, Nasenlider, Auge, Präputium, Rectum, äußerer Muttermund, Oesophagus, an der Kreuzungsstelle mit dem Bronchus, — also hauptsächlich die Orifizien — bilden den Lieblingssitz der Geschwülste.

Weshalb entstehen sie nun gerade an diesen Stellen? Virchow

<sup>1)</sup> Myxom der Kiefer. (Pathol. und Therapie der Pseudoplasmen. 1854. p. 252.)

<sup>2)</sup> C. Vogt: Einige kongenitale Lipome. I.-D. Berlin 1876.

<sup>3)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1880, Nr. 47.

<sup>4)</sup> Archiv f. Gynäkologie, Bd. 16, 1880. Ahlfeld konnte aus der Literatur in dem Zeitraume von 1869—1880 21 Fälle angeborener Tumoren, meistens Sarkome der Nieren, selten solche der Leber und des Magens anführen. Die einzelnen Fälle sind in diesem Artikel angeführt.

<sup>5)</sup> Cfr. die Mitteilung Virchow's. Berl. akad. Monatsberichte. Phys. math. Klasse. 6. Dez. 1875.

<sup>6)</sup> Lehrbuch der pathologischen Anatomie, I. p. 101.

<sup>7)</sup> Berliner klin. Wochenschrift, 1880, Nr. 47.

hatte auf diese Tatsache hin seine Theorie von den mechanischen Insulten aufgestellt. Demgegenüber wirft Cohnheim die Frage auf, weshalb denn an den Händen und Füßen, die doch noch mehr Insulten ausgesetzt sind, äußerst selten Krebs entsteht.

Cohnheim glaubte nun durch eine andere Theorie die Bevorzugung dieser Orifizien für Geschwülste erklären zu können. Die genannten Stellen sind nach Cohnheim, der Mehrzahl nach, solche, wo in irgend einem Stadium der embryonalen Entwicklung eine gewisse Komplikation statt hat. An den verschiedenen Orifizien geschehen entweder Einstülpungen des äußeren Keimblattes oder Vereinigung desselben mit einem anderen Epithelrohr etc. und dabei kann sehr leicht irgend eine kleine Unregelmäßigkeit vorkommen, die dann einen überschüssigen Epithelhaufen und damit einen Geschwulstkeim schafft, und in der zweiten Auflage seiner Vorlesungen konnte auch Cohnheim eine Beobachtung von Epstein<sup>1)</sup> anführen, der fötale Inklusionen von Epithelien, die er „Epithelperlen“ nannte, in der Mundhöhle und in den Schamlippen gefunden hat.

Die Lokalisierung des Speiseröhrenkrebses an der Kreuzungsstelle mit dem Bronchus erfolgt nicht wegen des mechanischen Druckes, wie man allgemein annahm, sondern weil nach Cohnheim dies die Stelle ist, wo ursprünglich Oesophagus und Luftröhre zusammenhängen.

Es findet mithin also gleichfalls an dieser Stelle eine entwicklungsgeschichtliche Komplikation statt.

Auch am Rectum entwickelt sich ein Cancroid nicht, wie man nach der Insultationstheorie erwarten sollte, am Orificium (Anus) selbst, sondern an der Stelle, an der sich das Epithelrohr des Enddarms mit der analen Einstülpung des äußeren Blattes vereinigt!

Dieselben Verhältnisse findet man auch bei den weiblichen Genitalien, wo sich ein Krebs nicht an der „so häufig malträtierten“ Vulva bildet, sondern an der Stelle, wo das Pflasterepithel des Sinus urogenitalis mit dem Zylinderepithel der Müller'schen Gänge verschmilzt, — also am Orificium externum. Auf denselben entwicklungsgeschichtlichen Momenten beruht auch die Lokalisation des Krebses am Pylorus (Aenderung des Epithels an der Cardia, am Pylorus und an der Grenze von Portio pylorica und Fundus!); schon dieser Umstand ist charakteristisch für entwicklungsgeschichtliche Vorgänge.

Die heterologen Gewächse haben, nach Cohnheim, eine ausgesprochene Gesetzmäßigkeit in bezug auf ihre Lokalität.

Diese Gesetzmäßigkeit läßt sich aber nicht durch Virchow's mechanische Theorie, sondern, nach Cohnheim, nur durch seine Hypothese erklären.

Cohnheim dehnte nun ferner seine Untersuchungen auch auf den Gewebscharakter einzelner Geschwülste aus.

Besonders geeignet erschien ihm zur Stütze seiner Theorie das Myxom, welches einen embryonalen Gewebscharakter besitzt. Das Myxom besteht aus einer gelatinösen, durchscheinenden, mucinösen Masse, in welcher teils runde, teils spindel- und sternförmige Zellen in mehr oder weniger großer Menge eingebettet sind. Im normalen Organismus ist diese Masse nur andeutungsweise im Glaskörper vor-

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. I, Heft I, Prag 1880.



handen, beim Embryo hingegen bildet sie die regelmäßige Vorstufe des späteren kollagenen — und Fettgewebes.

Nur durch seine Theorie glaubte Cohnheim erklären zu können, weshalb die Zellen beim Myxom, nicht wie normal, in Kollagen oder Fett transformiert werden, sondern in Mucin!

Die Entstehung des Sarkoms, dessen Trennung von der Krebsegeschwulst wir bereits erörtert haben (cfr. S. 196), glaubte Cohnheim auf seine Theorie zurückführen zu müssen. Die Stellung des Sarkoms in der Onkologie und seine histogenetische Entstehung hatte, wie wir gesehen haben, den Forschern stets große Schwierigkeiten bereitet.

Virchow<sup>1)</sup> löste das Rätsel, indem er das Sarkom für eine Bindegewebsegeschwulst mit vorwiegender Entwicklung der zelligen Elemente erklärte.

Aber weshalb, fragt Cohnheim, entwickeln sich vorwiegend Zellen? Physiologisch rücken die Zellen der Bindegewebssubstanzen auseinander und die Interzellulärschubstanz nimmt gegenüber den Zellen zu.

Nur in den ersten Anfängen der Entwicklung der bindegewebigen Organe gibt es ein Stadium, in welchem dieselben aus dicht gedrängten Zellen mit höchst geringfügiger Interzellulärschubstanz bestehen. Im erwachsenen Organismus kann nun nicht plötzlich ein Organ wieder embryonal werden.

Die Entstehung des Sarkoms ist, nach Cohnheim, nur durch einen Ueberschuß von Spindelzellen, die in der frühesten Embryonalzeit übrig geblieben waren, zu erklären.

Cohnheim definierte eine Geschwulst als eine atypische Gewebsneubildung von embryonaler Anlage<sup>2)</sup> und sieht die ganze Gruppe der Geschwülste als eine Unterabteilung der *Monstra per excessum an*.

Für das Wachstum einer Geschwulst ist nun eine ausreichende Blutzufuhr das erste Erfordernis. Das ungleichmäßige Wachstum der einzelnen Geschwülste ist abhängig von dem Embryonalstadium, aus dem die Keime herrühren, und zwar ist das Wachstum um so intensiver, aus je früherer Zeit die Keime stammen.

Die Ernährung der Geschwülste findet durch Blutgefäße, wie in normalen Organen statt, nur mit dem Unterschied, daß bei den Geschwülsten auch die Vaskularisation eine atypische ist. Auch die Verteilung der Gefäße in einer Geschwulst ist atypisch.

Eine einmal gebildete Geschwulst bildet sich nach Cohnheim niemals spontan zurück wegen der embryonalen Anlage. Die Causa kann nicht entfernt werden.

Die verschiedene Schnelligkeit des Wachsens bei den Geschwülsten, hängt, nach Cohnheim, zum Teil von der ungleichen Größe der embryonalen Geschwulstkeime ab, zum Teil auch von der Blutzufuhr (Pubertät, Schwangerschaft etc.).

Die Art des Wachstums ist, nach Cohnheim, nur cirkumskript oder diffuser Natur, ein peripheres Wachstum, d. h. durch Neubildung von der Umgebung her, erkennt Cohnheim nicht an. Die epi-

<sup>1)</sup> Geschwülste II, p. 177.

<sup>2)</sup> Schon Rokitsansky (cfr. S. 192) hatte in ähnlicher Weise die Gallertgeschwülste als „embryonale Bindegewebsegeschwülste“ bezeichnet.

thelialen Geschwülste wachsen nur diffus, da es zwischen den Epithelien kein Gewebe gibt, welches eine Abgrenzung herstellen könnte. Bei bindegewebigen Tumoren sind beide Wachstumsarten möglich.

Das Nachbargewebe hat auf das Wachstum der Geschwülste gar keinen Einfluß, weil diese Gewebe physiologischen Gesetzen gehorchen. Der Geschwulstkeim trägt die Bedingungen des abnormen Wachstums in sich; die Nachbargewebe sind nur insoweit für die Ausbreitung der Geschwulst von Bedeutung, als sie im jugendlichen Zustand ein Hemmnis für das Wachstum der Geschwulst bilden, indem sie das Ernährungsmaterial für sich verbrauchen; daher wachsen die Geschwülste besonders im Alter, wenn die Produktionsfähigkeit der Gewebe nachgelassen hat. Nur insofern spielt die Schwäche des Bindegewebes eine sekundäre Rolle bei der Geschwulstbildung, ist also nicht, wie Thiersch annahm, das Primäre.

Der Unterschied zwischen dem Wachstum gutartiger und bösartiger Geschwülste besteht nun darin, daß erstere vor der Grenze fremden Gewebes Halt machen und nicht hineindringen, sondern das Gewebe nur komprimieren, die letzteren jedoch dringen in alle Gewebe ein.

Bisher hatte man angenommen, daß in der Geschwulst selbst die Malignität läge, Cohnheim jedoch sieht die Malignität in dem Wegfall der physiologischen Widerstände der einer Geschwulst benachbarten oder entfernten Teile des Körpers; die Geschwulst an und für sich ist also, nach Cohnheim, nicht maligner Natur.

Schon die Definition des Carcinoms „als eine Geschwulst aus einem bindegewebigen, gefäßführenden Gerüst oder Stroma bestehend, in dessen Maschen epitheliale Zellen eingebettet sind“, involviert die Kriterien der Bösartigkeit; denn, da die Carcinome von epithelialen Keimen herkommen, so würde die Existenz eines bindegewebigen Stroma völlig unmöglich sein, wenn die Geschwulst bei ihrem Wachstum nicht bereits in das fremde heterologe Gewebe übergegriffen hätte. Die Sarkome sind nach Cohnheim nicht immer bösartig, und generalisieren sich auch nicht so häufig (wie z. B. die sarkomatöse Epulis!), wachsen auch nicht in fremde Gewebe hinein. Auch Virchow<sup>1)</sup> war der Ansicht, daß dem Sarkom immer eine unschuldige Periode vorausgeht.

Ebenso sucht Cohnheim die Metastasenlehre seiner Theorie anzupassen. Dabei hält er aber die Metastasierung eines Tumors durchaus nicht für ein ausschließlich malignen Tumoren zukommendes Symptom. Auch gutartige Geschwülste können Metastasen machen, z. B. Enchondrome, Myxome und Myxolipome, Myome u. a. (Waldeyer<sup>2)</sup>), und Cohnheim<sup>3)</sup> selbst beobachtete ein Adenoma gelatinosum der Schilddrüse bei einer 35jährigen Frau mit vielen Metastasen in Lunge, Lymphdrüsen und Knochen.

Die Bösartigkeit einer Geschwulst hängt nach Cohnheim lediglich von dem Verhalten des übrigen Organismus ab. Physiologische Widerstände müssen wegfallen, damit die Geschwulst lokal bösartig (vulgo fressend!) wird, die physiologischen Widerstände in den anderweiten Geweben des Organismus müssen wegfallen, damit

<sup>1)</sup> Geschwülste, II, p. 266.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 32, S. 543.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 68, 1876, S. 547.

eine Geschwulst sich generalisieren kann. Eine solche Generalisation kann nun stattfinden auf dem Wege des Lymphstroms. Es entsteht erst in den nächsten Drüsen eine analoge Geschwulst, bis eine ganze Kette von Drüsen in der Richtung des Lymphstroms carcinomatös geworden ist, oder es kann sich eine sekundäre Geschwulst räumlich entfernt vom Primärtumor bilden fast in allen Organen mit Ausnahme des Knorpels, der keine Blut- und Lymphgefäße führt.

Der Satz von Virchow,<sup>1)</sup> daß diejenigen Organe, in denen primäre Geschwülste auftreten, eine sehr geringe Neigung zu Metastasen darbieten und umgekehrt, ist nach Cohnheim nicht richtig. Die sekundären Geschwülste stimmen mit der Primärgeschwulst überein sowohl in ihrem histologischen Bau als auch in ihrer chemischen Zusammensetzung.

Die Metastasen hatten, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, allen Theorien große Schwierigkeiten bereitet, am besten konnte man noch durch die Infektionstheorie (cfr. S. 254 ff.) diesen Prozeß erklären. Angenommen nun, sagt Cohnheim, daß ein solches Virus existiert, dann wäre immer noch die Frage zu beantworten, ob es sich um eine flüssige oder corpusculäre Substanz handelt. Nach Cohnheim können aber solche circumscribed Metastasen nur durch corpusculäre Elemente hervorgerufen werden.

Den Fall von Friedreich (cfr. S. 254), welchen die Anhänger der Infektionstheorie als Beweis für die Saftinfektion angesehen haben, deutet Cohnheim anders. Er hält die Patellargeschwulst am Knie des Fötus mit Rücksicht auf die von Friedreich ausdrücklich betonte geringere Größe ihrer Krebszellen im Vergleich zu denen der Muttergeschwülste nicht für eine Metastase, sondern für eine hereditäre und schon im Fötalleben entstandene kongenitale Krebsgeschwulst. Dadurch fällt die Hypothese von der Saftinfektion. Die Anhänger dieser Theorie sahen die Größe der Zellen mancher Metastasen als einen Grund gegen die Verschleppung durch die Blut- und Lymphgefäße an. Ihre Größe kann aber die Zelle nach Cohnheim auch erst nach ihrer Wanderung am Orte der Metastase selbst erreichen.

Eine Infektion durch Transport von Geschwulstelementen auf dem Lymph- und Blutwege ist nun, nach Cohnheim, sicher beobachtet worden. Hauptsächlich sind, wie Köster (cfr. S. 243) nachgewiesen hat, die mikroskopischen Lymphgefäße der Sitz der Geschwulstelemente, die Wände der Venen werden durchwuchert, und es bildet sich ein wandständiger Thrombus.

Die Frage nun, wie sich eine Metastase entwickelt, war bisher verschiedenartig beantwortet worden. Einige Autoren nahmen an, daß die Arterienwand durch den krebsigen Embolus infiziert würde, und daß diese selbst den Krebsknoten produziere. (Virchow,<sup>2)</sup> C. O. Weber,<sup>3)</sup> Klebs,<sup>4)</sup> Gussenbauer<sup>5)</sup>). Nach anderen Autoren stellen die Zellen des Embolus einen neuen Geschwulstkeim dar, aus dem die Metastase gerade so hervorwächst, wie die Primärgeschwulst.

<sup>1)</sup> Geschwülste, I. p. 69.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, I. p. 55.

<sup>3)</sup> ibidem Bd. 35, p. 501.

<sup>4)</sup> Prager Vierteljahresschr., Bd. 126.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 63, p. 322.

schwulst aus dem embryonalen Keim (Bizzozero,<sup>1)</sup> Andrees,<sup>2)</sup> Afanasieff.<sup>3)</sup> Nach Cohnheim entscheidet jedoch nur das Experiment diese Streitfrage.

Zu diesem Zwecke brachten Cohnheim und Maaß<sup>4)</sup> frisch von der Tibia abgetrennte Periostlappen bei Kaninchen durch die V. jugularis in die Verästelung der Lungenarterien hinein. Das Ergebnis war positiv. Die Lappen vaskularisierten sich von den Vasa vasorum der betreffenden Arterie aus und produzierten innerhalb 14 Tagen erst Knorpel, dann richtigen Knochen. Aus diesem Experiment schloß also Cohnheim, daß Geschwulstelemente, die durch die Blutgefäße verschleppt werden, weiter wuchern können.

Nun aber fand Cohnheim, daß nach vier Wochen eine totale Resorption der gewucherten Knochen stattfand, weil die Knochen als Fremdkörper dem Stoffwechsel der physiologischen Gewebe nicht zu widerstehen vermochten. Also, nur bei Verlust der physiologischen Widerstandsfähigkeit der Gewebe, können Geschwulstzellen weiter wuchern. Metastasen können sich also nur dann bilden, wenn die Widerstandsfähigkeit des Organismus die Keime zu zerstören, erloschen ist.

Wann entsteht nun eine solche Schwäche der Gewebe? Nach Cohnheim sind folgende Faktoren für diesen Zustand von Einfluß:

1. entzündliche Prozesse. Im entzündeten Bindegewebe können die Epithelien weiter vordringen (Waldayer<sup>5)</sup>), und an den Randpartieen des Krebses kann man oft entzündetes Bindegewebe beobachten.
2. verursacht das höhere Alter eine gewisse Gewebsschwäche (Thiersch). Cohnheim dehnt diese Theorie noch weiter aus, indem er behauptete, daß überall, wo ein Zellenmaterial von lebhafter Vermehrungsfähigkeit mit den gealterten Geweben des Körpers in Berührung gerät, eine Gewebsschwäche eintritt.

Einen dritten Punkt bildet die Erblichkeit; aber ganz erklären läßt sich durch diese die Gewebsschwäche nicht. Auch Cohnheim muß in dieser Beziehung auf die von uns schon erörterte „Prädisposition“ zurückgreifen (cfr. S. 313 ff.).

Bei allen Geschwülsten unterscheidet Cohnheim eine gutartige und eine bösartige Periode.

Am besten lassen sich diese beiden Stadien nach Cohnheim am Drüsenkrebs verfolgen:

Zuerst entsteht ein Adenom, d. h. ein drüsenähnlicher, aber doch atypischer Knoten, dessen Zellschläuche im Zusammenhang mit den normalen Drüsentubulis oder Acinis stehen, ringsherum von Bindegewebe eingeschlossen. Wird letzteres nun nicht widerstandsfähig, dann dringen Zellen in dasselbe hinein, kommen in die Lymphspalten und Lymphbahnen, und es entstehen Epithelzylinder, also ein Carcinom!

Die alveoläre Struktur der krebsigen Lymphdrüsen entsteht dadurch, daß Epithelmassen sich zuerst in den Lymphbahnen der Rinde oder des Marks ausbreiten und von hier aus ganz typisch in das

<sup>1</sup> Moleschott's Unters., XI, p. 50.

<sup>2</sup> Annal. univ. di Med., 1876, Nr. 1.

<sup>3</sup> Med. Zentr.-Bl., 1876, p. 212.

<sup>4</sup> Virchow's Archiv, Bd. 70, p. 161.

<sup>5</sup> Virchow's Archiv, Bd. 55, p. 152.

Innerer der Rindenknotten und Markstränge hinein — resp. in die bindegewebige Umgebung der Drüse hinauswachsen.

Soweit hatte also Cohnheim sich bemüht, seine Theorie allen an die Geschwulstlehre sich anknüpfenden Fragen anzupassen; auch glaubte er durch hinreichende Beweise seine Theorie gestützt zu haben.

Cohnheim's Theorie fand zuerst allgemeinen Beifall, doch bald erhob sich auch eine Opposition, die auf die Schwächen seiner Theorie hinwies.

Virchow und Samuel waren die ersten Autoren, die auf gewisse Lücken in Cohnheim's Theorie aufmerksam machten und, da Cohnheim in der zweiten Auflage seiner Vorlesungen noch Gelegenheit fand, gegen die Einwände dieser beiden Autoren Stellung zu nehmen, so wollen wir vorher an dieser Stelle, bevor wir ausführlich das „Für“ und „Wider“ der Cohnheim'schen Theorie erörtern, zunächst die Gründe der beiden ebengenannten Autoren auseinandersetzen, die sie gegen die Cohnheim'sche Theorie anzuführen hatten.

Zunächst opponierte Virchow,<sup>1)</sup> indem er auf die Amputationsneurome hinwies: „Soll man z. B. annehmen, sagt er, daß bei einem Manne, dem der Oberarm amputiert ist, und bei dem sich an jedem der zahlreichen Stämme des Plexus brachialis ein Neurom bildet, an dieser Stelle eine embryonale Anlage bestand? Oder sollten z. B. die Osteome Naevi sein? Dann könnte jeder Callus osseus auf besondere embryonale Reste bezogen werden!“

Auf diesen Einwand erwidert nun Cohnheim, daß diese Amputationsneurome keine echten Geschwülste wären; denn ein wahres Neurom ist eine aus Nervenfasern bestehende Geschwulst; wenn aber an dem Stumpf eines amputierten Nerven aus den alten Fasern ein Haufen neuer sich entwickelt und sich zu einem unentwirrbarer Knäuel zusammen verfilzt, so handelt es sich trotz der atypischen Knotenform doch um keine echte Geschwulst!

S. Samuel<sup>2)</sup> warf Cohnheim vor, daß er durch diese Antwort auf Virchow's Einwand den Knoten zerhaue, aber nicht löse. Samuel macht noch auf einen anderen wunden Punkt in der Cohnheim'schen Theorie aufmerksam: Wie vereinigt sich die Cohnheim'sche Theorie mit der allgemein anerkannten Waldeyer'schen Epithelialtheorie?

Wie soll sich besonders von embryonalen Keimen der Cutis aus, die doch stets regeneriert wird, und bei der die ganze tiefe Schicht nach dem Abfall der oberen heranwächst, wobei doch die embryonalen Keime auch abgestoßen würden, ein Carcinom entwickeln?

Allerdings war die Cohnheim'sche Theorie mit der Entwicklung der Hautkrebse schwer in Einklang zu bringen und Cohnheim sah sich genötigt, seiner Theorie zu Liebe das Cancroid vom echten Cancer zu trennen und es mit dem Ulcus rodens (der Alten), der Friedländer'schen atypischen Epithelwucherung, dem Schornsteinfeger- und Teerkrebs auf eine Stufe zu stellen.

Wir haben hier wieder denselben Vorgang wie zurzeit als die „spezifische Zelle“ Lebert's für den echten Krebs als pathognomonisch

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 79, S. 190.

<sup>2)</sup> Handbuch der Allg. Pathologie. Stuttgart 1879. S. 583.

angesehen wurde, und wie Lebert, als er diese Zelle beim Cancroid, das sonst allgemein als echter Krebs angesehen wurde, nicht fand, der „spezifischen Zelle“ zu Liebe das Cancroid aus der Reihe der echten Krebse streichen mußte (cfr. S. 135).

Cohnheim suchte diese seine Behauptung näher zu begründen. Jedem mehrschichtigen Epithel, meinte er, wohnt an sich die Fähigkeit der fortwährenden Zellenproduktion inne. Dieses Produktionsvermögen wird durch Hyperämie gesteigert, also auch ohne Mitwirkung eines epithelialen Geschwulstkeimes können die Epithelzellen in das Bindegewebe eindringen, wenn durch ein Trauma oder durch das Alter oder auf sonst eine Weise die Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes aufgehoben ist.

Also embryonale Keime spielen hier nach Cohnheim keine Rolle. Er unterscheidet einen wirklichen Hautepithelkrebs von der krebsigen Induration resp. dem Krebsgeschwür, zu dem er die oben bezeichneten Affektionen rechnet.

Bei dem echten Hautkrebs ist das Wachstum ein stärkeres, bei den Cancroiden resp. Krebsgeschwüren kämen auch keine Metastasen <sup>1)</sup> vor.

Auch der klinische Verlauf der Cancroide wäre nach Cohnheim von dem der echten Krebse verschieden. Letztere kommen auch nur an Stellen mit mehrschichtigen Häuten vor.

Nun mußte aber Cohnheim den Drüsenkrebs, den er doch für eine echte Geschwulst hielt, zu der Epithelialtheorie, d. h. zu der Entstehung des Krebses von einem präexistenten Epithel in Einklang bringen. Dies tat auch Cohnheim, wie wir gesehen haben (S. 348), indem er schon von Anfang an die Zellenschläuche oder Bläschen des dem Krebse vorausgehenden Adenomknotens in mehr oder weniger deutlichem Zusammenhang mit den normalen Drüsentubulis oder Acinis stehen läßt.

### **Die Geschichte der Cohnheim'schen Theorie und die Stützen derselben.**

**Prioritätsstreit. Indirekte Beweise: Angeborene Carcinome. Die Beziehungen der Naevi und der überzähligen Organe zur Krebsbildung. Die branchiogenen Carcinome. Die Hereditätslehre. — Direkte Beweise: Die Keimblattfrage und ihr Verhältnis zur Cohnheim'schen Theorie; Nachweis von fötalen Inklusionen. Der Endothelkrebs und Cohnheim's Theorie. Experimente zur Stütze der Cohnheim'schen Theorie.**

Die Cohnheim'sche Hypothese ist für die Krebspathologie von der allergrößten Bedeutung gewesen und hat zuerst auch allgemeinen Beifall gefunden. Die pathologischen Anatomen haben sich allerdings niemals mit Cohnheim's Anschauungen über die Krebsentstehung

<sup>1)</sup> Dies ist ein Irrtum Cohnheim's. Wie wir bei der Geschichte des Cancroids erörtert haben, hat gerade Virchow in der denkwürdigen Sitzung der Pariser medizinischen Fakultät (im Jahre 1854) durch Velpeau Cancroidpräparate mit Metastasen demonstrieren lassen, um die Krebsnatur der Cancroids zu beweisen (cfr. S. 209). Allerdings beobachteten spätere Forscher die Metastasenbildung auch bei gutartigen Tumoren, und Cohnheim selbst erwähnte, wie wir vorhin erörtert haben, eine solche vom einem Gallertkropf ausgehende Metastase.

befreunden können, und wie wir späterhin sehen werden, nicht so ganz mit Unrecht; denn auch Cohnheim's Theorie weist eine Menge wunder Punkte auf. Nichtsdestoweniger gab Cohnheim's Lehre Veranlassung, sich mit all den Fragen, die sich an diese Theorie knüpften, genauer zu befassen, und wir können wohl sagen, daß die ganze moderne Krebslehre mit Ausnahme der Parasitentheorie, direkt und indirekt auf die Anregungen und Ideen Cohnheim's zurückzuführen ist.

Wir müssen daher an dieser Stelle, die Tatsachen, die zunächst geeignet erscheinen, Cohnheim's Theorie zu stützen, genauer anführen.

Bei der Bedeutung, die der Cohnheim'schen Theorie zukommt, hat es allerdings — wie stets bei allen hervorragenden Ideen — nicht an Prioritätsansprüchen gefehlt.

Wir haben schon vorhin (S. 340) erwähnt, daß bereits eine ganze Reihe von Autoren vor Cohnheim die Krebsfrage mit embryonalen Verhältnissen in Beziehungen zu bringen versucht hatte, jedoch waren derartige Bemerkungen von seiten der Autoren nur so nebenbei geäußert; irgend eine Begründung oder ein tieferes Eingehen auf dieses Problem hatte nicht stattgefunden.

Cohnheim gebührt das Verdienst, die „embryonale Theorie“ von der Entstehung einer Geschwulst, die bis zu seiner Hypothese nur für die Teratome Geltung hatte, auf alle Geschwülste ausgedehnt und so gut es ging, auch durch direkte und indirekte Beweise diese seine Theorie gestützt zu haben.

Nun behauptet aber Pianese,<sup>1)</sup> daß ein italienischer Forscher Durante<sup>2)</sup> schon ein Jahr vor Cohnheim diese Theorie scharf umgrenzt und publiziert habe, indem er den Satz aufstellte, daß die Elemente, welche die anatomischen Charaktere im erwachsenen Organismus bewahrt oder durch eine Abweichung der chemischen physiologischen Tätigkeit wieder erworben haben, die Entstellungselemente aller sog. Neoplasmen und besonders der bösartigen wären!

Die Elemente bleiben jahrelang wohl eingeschlossen, und werden durch irgend einen Reiz zur Tätigkeit wieder angefaßt.

Angeregt wurde Durante zur Aufstellung dieser Theorie durch die Beobachtung, daß nach der Exstirpation von zwei Muttermälern sich aus der Narbe schnell Sarcome entwickelten. Er untersuchte die entfernten Stücke und fand ein angiomatöses Gewebe und ein Stroma aus jungen, runden oder spindelförmigen Zellen bestehend. Diese Elemente nun von embryonalem Charakter unvollständig entfernt und durch die Operation gereizt, sollen die Bildung der Sarcome verursacht haben. Durante untersuchte viele Naevi und fand z. B. an Stelle des fibrinösen Gewebes runde oder spindelförmige Zellen, ferner Zweige von Epithelzellen mit epidermoidalem Typus, welche sich tief in die Cutis einsenkten, wobei sie nach und nach die Form von Hautepithelien verloren, um sich in den tiefsten Teilen zu Nestern von embryonalen Elementen zu reduzieren!

Die malignen Neoplasmen entwickeln sich nach Durante in der Art der Muttermäler, welche angeborene Bindegewebs- und Epithelialkeime besitzen.

<sup>1)</sup> Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. (Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie, 1896, I, Supplementheft.)

<sup>2)</sup> Archivio di palasciano, 28. maggio 1874. (Mir nicht zugänglich gewesen.)



Es ist nun nicht anzunehmen, daß Cohnheim von diesen Veröffentlichungen Durante's Kenntnis gehabt hat, sonst würde er sich ein so vorzügliches Beweismittel, wie es die Naevicarcinome für seine Theorie bilden, nicht haben entgehen lassen. Gerade diese Naevi, auf Grund derer Durante seine Theorie aufbaute, sind, wie wir bald sehen werden, besonders geeignet, Beweismittel für die Cohnheim'sche Theorie abzugeben und auch spätere Forscher, wie z. B. Unna,<sup>1)</sup> die dieser Frage ihre Aufmerksamkeit schenkten, haben ihre Beobachtungen und Forschungen veröffentlicht, ohne Durante's Publikation zu erwähnen, da sie keine Kenntnis von derselben hatten.

Betrachten wir nun im einzelnen etwas näher die Beweise, die Cohnheim selbst als Stütze für seine Theorie anführt, so finden wir, daß er direkte Beweise, wie wir schon erwähnt haben, zur Stütze seiner Theorie nicht anführen konnte.

Zunächst werden die klinischen Befunde von angeborenen Carcinomen und die Carcinome im Kindesalter als Beispiel für die embryonale Anlage der Carcinome herangezogen. Cohnheim selbst beruft sich in dieser Beziehung auf die Beobachtungen von Maaß, Ahlfeld u. a.

Besonders beweiskräftig für Cohnheim's Theorie schien eine von Ahlfeld<sup>2)</sup> bei einem Neugeborenen beobachtete Sirenenbildung zu sein. Die Sektion dieses merkwürdigen Falles ergab, daß Blase, Niere und Ureter vollständig fehlten. Der Dickdarm endete blind. Kurz vor seinem blinden Ende zeigte er zwei haselnußgroße Ektasien, die durch ein lumenloses Stück Darm miteinander verbunden waren. In dem unteren dieser Hohlräume fand sich nun eine von der Schleimhaut ausgehende maulbeergroße Masse, die sich als Carcinom erwies. In diesem Falle war also nach Ahlfeld überschüssiges Material zum Aufbau des Enddarms vorhanden, konnte aber zur Bildung eines normal gebauten Organs nicht verwendet werden, da Raummangel vorhanden war.

Am häufigsten sind beim Neugeborenen und den jungen Kindern Carcinome der Nieren beobachtet worden. Auch hier sind es embryonale Verhältnisse — die Beziehungen des Wolff'schen Körpers zur Entwicklung der Genitalien — die als Ursache der Krebsbildung im Cohnheim'schen Sinn angesehen werden.

Beim Fötus hat zuerst Jacobi<sup>3)</sup> einen Fall von Nierenkrebs beschrieben.

Leibert<sup>4)</sup> hat dann bis zum Jahre 1884 = 48 Fälle von Nierenkrebs bei Kindern unter 11 Jahren aus der Literatur zusammengestellt, bei denen als erstes Symptom nur eine Hämaturie ohne Schmerzen beobachtet wurde.

Auch späterhin finden wir noch vereinzelte Berichte über Carcinome bei Neugeborenen oder ganz jungen Kindern, die von Resten des Wolff'schen Körpers ausgingen, von Ganghofer,<sup>5)</sup> Döder-

<sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1893 (sfr. auch Max Abesser (Virchow's Archiv Bd. 166, 1901), der sich in dieser Beziehung aber auch nur auf die Angaben Pianese's stützt.

<sup>2)</sup> Archiv f. Gynäkologie, 1880, Bd. 16, S. 135.

<sup>3)</sup> Journ. of. Obstetr., 1880.

<sup>4)</sup> Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F., XXI, 1884, p. 276.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Kinderheilkunde, N. F., 1880, p. 337 (Uterus).



lein.<sup>1)</sup> Linder,<sup>2)</sup> Balthasar,<sup>3)</sup> Pilliet und Costes,<sup>4)</sup> Pick,<sup>5)</sup> v. Herff,<sup>6)</sup> Leopold,<sup>7)</sup> Joseph<sup>8)</sup> u. a. Zum Teil handelt es sich um Carcinome der Genitalien und besonders der Niere.

Eine metastasierende, embryonale Drüsengeschwulst der Nierengegend im Kindesalter von den Resten des Wolff'schen Körpers ausgehend, beobachtete Hermann Engelken,<sup>9)</sup> und embryonale Mischgeschwülste der Niere bei einem Neugeborenen beschreibt X. R. Muns.<sup>10)</sup>

Ein melanotisches Carcinom von der Nebenniere ausgehend, bei einem drei Monate alten Säugling fand G. Reimann,<sup>11)</sup> und ein Zylinderzellencarcinom des Hodens bei einem zehn Wochen alten Säugling exstirpierte mit Erfolg Clark.<sup>12)</sup> Ich selbst hatte erst vor kurzem ein Sarkom des Hodens bei einem fünf Monate alten Säugling (unmittelbar nach einem Trauma) entstehen sehen, das mit Erfolg operiert worden ist.

Die bösartigen Tumoren der Nieren und Genitalien bei Neugeborenen und jungen Kindern sind also gar nicht so selten und sind durch die Cohnheim'sche Theorie am besten zu erklären. Auch an den äußeren Genitalien hatte Ahlfeld (cfr. S. 352) Gelegenheit, ein Sarkom bei einem 3½ Jahre alten Mädchen zu beobachten. Die Entstehung an dieser Stelle bringt Ahlfeld gleichfalls mit entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen in Beziehung. Nach Ahlfeld findet in der 18. und 19. Woche beim Fötus eine papilläre Wucherung in der Scheide statt. In der Mitte der Scheide treten die Papillen am meisten hervor, nach oben setzen sie sich bis auf den Scheidenteil und den unteren Abschnitt der Cervix fort. An dieser Stelle bildet sich das Hymen. Hypertrophien dieser Papillen bilden Polypen.

Seltener schon sind die Carcinome, die auf solche fötale Keimverlagerungen zurückgeführt werden können, an anderen Körperstellen beim Fötus und bei Neugeborenen beobachtet worden.

Cullingworth<sup>13)</sup> fand bei einem fünf Monate alten Kinde einen Pyloruskrebs; Bohn<sup>14)</sup> beschrieb bei einem Neugeborenen einen Pankreaskrebs. Hautcarcinome beobachteten bei Neugeborenen Braun,<sup>15)</sup> Rüder,<sup>16)</sup> Williams<sup>17)</sup> und ein Cancroid der rechten Schulter bei einem vier Wochen alten Kinde Selberg.<sup>18)</sup> Ein an-

<sup>1)</sup> Zentr.-Bl. f. Krankh. d. Harnorgane, 1894.

<sup>2)</sup> Fall von prim. Sarkom d. Niere. I.-D. München 1896.

<sup>3)</sup> I.-D. München 1894 (Niere).

<sup>4)</sup> Revue de Chirurg., 1895 (Hodenepitheliom).

<sup>5)</sup> I.-D. Würzburg 1894 (Nieren).

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie, Bd. 40, Heft 3.

<sup>7)</sup> Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1894, S. 1171.

<sup>8)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 35. Angeborener Nierenkrebs durch Operation geheilt. (Cfr. daselbst auch noch die neuere Kasuistik.)

<sup>9)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 26, S. 320.

<sup>10)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 155, S. 401.

<sup>11)</sup> Prager med. Wochenschr., 1902, Nr. 25.

<sup>12)</sup> Brit. med. J., 20. Oct. 1900.

<sup>13)</sup> Brit. med. Journ., 1877.

<sup>14)</sup> Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1895, S. 143.

<sup>15)</sup> Langenbeck's Archiv, 1893, Bd. 45, S. 186.

<sup>16)</sup> Ueber Epithelialcarcinome der Haut bei mehreren Kindern einer Familie I.-D. Berlin 1890. (Cfr. auch S. 338.)

<sup>17)</sup> Brit. med. Journ., Oct. 1890.

<sup>18)</sup> Virchow's Archiv, 1896, Bd. 145, S. 176.



verstand. Die Zellen der weichen Naevi sind, nach Unna, eigenartig und besitzen keine Intercellularsubstanz. Von den Deckepithelien unterscheiden sie sich dadurch, daß ihr Protoplasma arm an tingiblen basophilen Körnchen ist, und daß sie keine Epithelfaserung besitzen, der Kern gleicht dem der sog. „epitheloiden Zellen“. Bisher hatte man allgemein die aus den Naevus sich entwickelnden Tumoren als Sarkome betrachtet, aber es handelt sich um echte Carcinome mit alveolärer Struktur. Besonders deutlich erkennt man diese bei den von den pigmentierten Naevus der Neugeborenen ausgehenden Tumoren.

Die Naevuszellen sind nach Unna echte Epithelien, die sich in der Embryonalzeit oder den ersten Lebensjahren abgeschnürt haben.

Der Abschnürungsprozeß geht langsam vor sich. Die untersten Teile der Epithelialleiste, die stark pigmentiert sind, lösen sich in Form von rundlichen Nestern vom Deckepithel ab. Die losgelösten Epithelballen tragen infolgedessen den faserlosen Typus. Im Moment der Loslösung verändern sich die Epithelien, sie werden runder, das Protoplasma hellt sich auf, die Stachelung an der Peripherie verschwindet, dann umwächst sie das Bindegewebe und sie bleiben liegen.

Unna's Ansicht von der epidermoidalen Natur der Naevuszellen und deren innige Beziehungen zu Cohnheim's Theorie wurde fast allgemein anerkannt.

Fast gleichzeitig mit Unna trat auch Reboul<sup>1)</sup> für Cohnheim's Theorie ein auf Grund der biologischen Eigenschaften der Naevi, die die Geschwulstkeime enthielten, und die durch eine Infektion aktiv würden. Späterhin verteidigte unter den französischen Forschern besonders Tailhefer<sup>2)</sup> die epitheliale Abstammung der Naevuszellen. Gleich Unna hielt auch er jeden Naevus von vornherein für ein Epitheliom, wird der Naevus gereizt, dann können die Zellen in eine Drüse verschleppt werden und sich hier zu Carcinomen entwickeln.

Die genauere histogenetische Entwicklung der Carcinome aus den Naevus verfolgte dann Hodara<sup>3)</sup> (Färbung der Präparate mit Anilin-Gentianalösung und Fixierung in Jodkali). Er konnte den Uebergang der Hautepithelien in die gruppenweise zusammenliegenden großen Zellen der Naevi und ihr Hineinsinken in die Cutis, und die dadurch hervorgerufene Lostrennung der Zellen und die lobuläre Gruppierung der aus den Naevus hervorgehenden Carcinome nachweisen.

In jüngster Zeit beschäftigte sich hauptsächlich Abesser<sup>4)</sup> mit den Beziehungen der Naevi zu den Carcinomen und zur Cohnheim'schen Theorie. Auch dieser Autor stellt sich vollständig auf die Seite Unna's.

Alle Naevuszellen stammen, nach Abesser, von der Epidermis ab. Die Umwandlung erfolgt unter Verlust der Epithelfaserung. Die abgelösten Zellen erfahren keine Metaplasie zu Bindegewebszellen, sondern bewahren auch in der Cutis epithelähnlichen Charakter, deshalb ist auch die aus den Naevus hervorgehende Melanose als ein Naevuscarcinom zu betrachten.

<sup>1)</sup> Archiv génér. März 1893.

<sup>2)</sup> Journ. des malad. cut. et syphilit., 1897, Nr. 3.

<sup>3)</sup> Monatsh. f. prakt. Dermatologie, Bd. 25.

<sup>4)</sup> l. c. S. 352.

Unna's Theorie stieß nur bei Soldau<sup>1)</sup> und Ribbert<sup>2)</sup> auf Widerspruch.

Ersterer faßte die Naevi als Neurofibrome auf, letzterer behauptete zuerst, daß die Naevuszellen Endothelien, und späterhin, daß sie mehr oder minder entwickelte Pigmentepithelien wären. Allein Delbanc<sup>3)</sup> wies mit Entschiedenheit Ribbert's Behauptung zurück. Die epitheliale Natur der Naevuszellen wurde schließlich allgemein anerkannt.

Klarer liegen noch die Verhältnisse bei den angeborenen Warzen, deren epidermaler Ursprung (Verlängerung der Hautpapillen und Hypertrophie der Epidermis) besonders durch die Arbeiten v. Bärensprung's<sup>4)</sup> erwiesen worden ist.

Der Uebergang von Warzen in Carcinome ist vielfach, wenn auch nicht so häufig wie bei den Naevis beobachtet worden von Greco Donato,<sup>5)</sup> Gries,<sup>6)</sup> Brüggemann<sup>7)</sup> u. a. Besonders ausführlich beschäftigte sich mit dieser Frage Rudolf Volkmann.<sup>8)</sup>

In dieser Arbeit betont Volkmann den sehr malignen Verlauf der aus den angeborenen Warzen sich bildenden Carcinome im Verhältnis zu den aus später erworbenen und verhornenden Warzen entstehenden, die sich besonders im höheren Alter und hauptsächlich am Handrücken entwickeln.

Als weitere klinische Stütze für die Cohnheim'sche Theorie wurde die häufige Entstehung von Carcinomen aus überzähligen und rudimentären Organen angesehen.

Es ist nun nicht gesagt, daß sich aus jedem solchen überzähligen Organ ein Carcinom entwickeln muß, das wollten die Anhänger der Cohnheim'schen Theorie auch gar nicht behaupten. Es handelte sich bloß um den Nachweis, daß solche embryonale Störungen häufig Veranlassung zu einer Krebsbildung abgeben, sobald das auslösende Moment, dessen Natur noch unbekannt ist, einwirkt.

Daß es solche überzählige Organe gibt, ist durch vielfache Beobachtungen erwiesen worden. So beschrieb z. B. Ricker<sup>9)</sup> ein verlagertes Paroophoron, das als gelbes, linsenkorngroßes Körperchen unter der Serosa des Uterus sich befand mit parallel liegenden Drüsen-schläuchen, Zylinderepithel, Cystchen und bindegewebigem Stroma.

In diesem Falle also bildete sich kein Carcinom. Hingegen konnte E. Martin<sup>10)</sup> bei einer Mamma aberrans die Entwicklung eines Fibro-

<sup>1)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, 1899. Bd. 59.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 143 (durch seinen Schüler Bauer). Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., 1896. VII. Nr. 10. Ziegler's Beiträge. Bd. XXI.

<sup>3)</sup> Eulenburg's Realenzyklopädie. 3. Aufl., Bd. 16. S. 364.

<sup>4)</sup> Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig 1848. p. 12.

<sup>5)</sup> Influenza delle verruche allo sviluppo degli epitheliomii cutanei. Il Morgagni, Marzo 1885. p. 169.

<sup>6)</sup> Ueber Warzentumoren. I.-D. Würzburg 1886.

<sup>7)</sup> Entwicklung des Cancroids aus gutartigen Hauttumoren. I.-D. Greifswald 1886.

<sup>8)</sup> Ueber den primären Krebs der Extremitäten (Volkmann's Sammlung Nr. 334/35. Auch diese Arbeit schreibt Behla irrtümlicherweise dem Chirurgen Richard v. Volkmann zu.

<sup>9)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 142, 1895, S. 193. Cfr. auch Rielaender: Das Paroophoron. Vgl. anat. und pathol.-anat. Studie, 116. S. 80. Marburg 1905.

<sup>10)</sup> Beitrag zur Lehre von der Polymastie und ihrer Beziehung zur Entwicklung von Brustdrüsengeschwülsten (Langenbeck's Archiv, Bd. 45, Heft 4, 1893. p. 880. Cfr. auch Richard Möller: Die Carcinomentwicklung in versprengten Brustdrüsenkeimen und akzessorischen Brustdrüsen. I.-D. Leipzig 1903.

adenoms beobachten, während allerdings bei den mit einer Warze versehenen überzähligen Mammis nach Martin nur einmal ein Carcinom gefunden sein soll.

Geschwülste, die von versprengten Nebennierenkeimen ausgingen, konnte in zwei Fällen Bruno Weiß<sup>1)</sup> beobachten. Beide Tumoren wiesen den histologischen Befund der normalen Nebennierenrinde auf, trotzdem verursachten sie Metastasen. Aehnliche Fälle hatten auch schon Chiari,<sup>2)</sup> Askanazy<sup>3)</sup> und Lubarsch<sup>4)</sup> beschrieben. Eine seltene Metastase bei einem Unterkiefercarcinom, die sich nur auf eine derartige versprengte Nebenniere beschränkte, beschrieb Berent.<sup>5)</sup>

Auch die Entstehung von Carcinomen in rudimentär entwickelten Organen war geeignet, die Cohnheim'sche Theorie zu stützen. So führt z. B. Kraske,<sup>6)</sup> der ein eifriger Anhänger der Cohnheim'schen Theorie ist, die häufige Entstehung des Mastdarmkrebses auf Reste des auch beim Menschen zweifellos vorkommenden Schwanzdarmes zurück, die durch chronischen Reiz sich zu einem Carcinom entwickeln können.

Die Entwicklung eines Carcinoms aus der Luschka'schen Steißdrüse beobachtete Desfosses<sup>7)</sup> und aus angeborenen Steißcysten Tourneux und Herrmann.<sup>8)</sup>

Bis jetzt haben wir hauptsächlich die Entstehung von Tumoren aus dem Urogenitaltraktus als Stütze für die Cohnheim'sche Theorie anführen können.

Es gibt aber noch eine ganze Gruppe von Tumoren, deren Entstehung auf embryonale Verhältnisse außerhalb der Urogenitalsphäre zurückgeführt werden muß und als Beweis für die Wichtigkeit der Cohnheim'schen Theorie angeführt werden kann — das sind die sog.

### branchiogenen \*) Carcinome.

Rathke hatte im Jahre 1827 die Kiemenbögen und Spalten bei den Embryonen der Säugetiere und des Menschen entdeckt, und kurz darauf hatte F. M. Ascherson<sup>10)</sup> die angeborenen Halsfisteln, die aus solchen Gängen sich hin und wieder bilden, beschrieben. Dann hatte Roser (1864)<sup>11)</sup> zuerst Cysten beschrieben, die von Kiemenangresten ihren Ausgangspunkt nehmen können.

Langenbeck<sup>12)</sup> war der erste, der auf eigentümliche Halstumoren aufmerksam machte, die mit der Gefäßscheide fest verwachsen waren, und sich weder aus dem Bindegewebe noch aus den Lymphdrüsen der Gefäßscheide entwickelt hatten. Derartige Tumoren

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 24, S. 34.

<sup>2)</sup> Zentr.-Bl. f. wissenschaftliche Heilkunde, 1884.

<sup>3)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 14, p. 633.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 135.

<sup>5)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathol., Bd. XIII, Heft 10.

<sup>6)</sup> Volkmann's Sammlung, N. F., Nr. 18384, 1897.

<sup>7)</sup> Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, 1881, S. 364.

<sup>8)</sup> Sur la persistance de vestiges coccygiens chez l'homme et sur le rôle de ces vestiges dans la production des tumeurs sacrococcygiens congénitales. Journ. de l'Anatomie etc., 1887, p. 498—529.

<sup>9)</sup> von τὸ ῥάγχος = Fischkieme.

<sup>10)</sup> De Fistulis colli congenitis. Habil.-Schrift. Berlin 1832.

<sup>11)</sup> Handb. der anat. Chirurgie. Tübingen 1854.

<sup>12)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, 1861, Bd. I, S. 1.

bezeichnete er als Dermoidcysten-Drüsensarkome und Epithelialcarcinome.

Am eingehendsten beschäftigte sich mit diesen Tumoren, besonders mit dem Carcinom, v. Volkmann.<sup>1)</sup>

Auf Grund der Lokalisation im oberen Halsdreieck und des Mangels einer Beziehung zur äußeren Haut, Larynx und Pharynx nahm Volkmann an, daß diese Geschwülste aus epithelialen Zellkeimen hervorgingen, die bei der Rückbildung der Kiemenspalte in der Tiefe der Gewebe sitzen geblieben seien. Er nannte sie daher branchiogene Carcinome.

Die Beobachtungen v. Volkmann's wurden bald von einer Reihe von Autoren bestätigt, und die Literatur über diesen Gegenstand nahm bald einen ungeheuren Umfang an.

Bruns<sup>2)</sup> beschrieb Carcinome dieser Halsgegend als carcinomatös degenerierte Halscysten, die mit Plattenepithel ausgekleidet waren. Silcock,<sup>3)</sup> Regnault,<sup>4)</sup> Richard,<sup>5)</sup> Treuburg,<sup>6)</sup> Jawdzynsky,<sup>7)</sup> v. Ammon<sup>8)</sup> u. a. bereicherten die Kasuistik.

Bald aber tauchten auch wieder Zweifel auf, ob es sich um echte Carcinome handle, und Gussenbauer,<sup>9)</sup> der elf Fälle aus der Billroth'schen Klinik mitteilen konnte, glaubte diese Tumoren, die meistens aus den Lymphdrüsen, die der Scheide der Vena jugularis aufliegen, ihren Ursprung nehmen, als Angiosarkome auffassen zu müssen, während A. Gutmann<sup>10)</sup> diese Art Tumoren, die ihren Ausgangspunkt von einer versprengten Nebenschilddrüse nahmen, als Struma carcinomatosa bezeichnete.

In jüngster Zeit beschäftigten sich mit dieser Frage sehr eingehend vom anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus Kostanecki und Mielecki;<sup>11)</sup> vom pathologisch-anatomischen und klinischen Gesichtspunkte aus Pstrokowski,<sup>12)</sup> Giovanni Perez,<sup>13)</sup> G. Brünelt<sup>14)</sup> und G. Joannowicz.<sup>15)</sup>

Alle diese Autoren stimmen darin überein, daß es sich um primäre Carcinome handle, die auf versprengte Kiemengangepithelien zurückzuführen wären, ferner, daß sie nur bei Männern vorkämen!

Die branchiogenen Carcinome und die Art ihrer Entstehung können unzweifelhaft für die Cohnheim'sche Theorie als Stütze herangezogen werden.

Noch eine andere bösartige Geschwulstform, die ihren Ausgangspunkt

<sup>1)</sup> Das tiefe branchiogene Halscarcinom: Zentr.-Bl. f. Chirurgie, 1882, Nr. 4.

<sup>2)</sup> Bruns Beitr., Bd. I, 1885, p. 369.

<sup>3)</sup> Brit. med. J., 19. März 1887.

<sup>4)</sup> Archiv f. klin. Chir., Bd. 35, 1887, S. 50.

<sup>5)</sup> Beitr. zur klin. Chir., 1888, Bd. III, S. 165.

<sup>6)</sup> Wratsch, 1883, Nr. 3.

<sup>7)</sup> Gaz. Lek., 1888, Nr. 25.

<sup>8)</sup> I.-D. Erlangen 1891.

<sup>9)</sup> Beitr. zur Chirurgie (Festschrift für Billroth, 1892, S. 250).

<sup>10)</sup> I.-D. Berlin 4. August 1883 (aus der Bergmann'schen Klinik).

<sup>11)</sup> Die angeborenen Kiemenfisteln des Menschen: ihre anat. Bedeutung und ihr Verhältnis zu verwandten branchiogenen Mißbildungen, Virchow's Archiv, 1890, Bd. 120, p. 385 und Bd. 121, p. 247.

<sup>12)</sup> Medycyna, 1900, Nr. 30—33 (mit Literaturangabe).

<sup>13)</sup> Beitr. zur klin. Chir., Bd. 23, p. 595 (aus der Czerny'schen Klinik) (mit reichlicher Literaturangabe).

<sup>14)</sup> Ueber das branchiogene Carcinom Volkmann's Sammlung, N. F., Nr. 360, 1903.

<sup>15)</sup> Ueber branchiogene Carcinome und auf embryonale Anlage zurückzuführende cystische Tumoren des Halses Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 23, 1902.

von fötalen Elementen nimmt — nämlich das Chorionepitheliom ist geeignet, der Cohnheim'schen Theorie eine Stütze zu geben.

Die Natur dieser Geschwulst ist erst in neuester Zeit genauer erforscht worden, man war sich anfangs nicht darüber einig, ob dieser Tumor von den mütterlichen oder fötalen Elementen seinen Ausgangspunkt nimmt. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, das Wesen des Chorionepithelioms genauer zu erörtern. Die Literatur über diese Geschwulst ist in jüngster Zeit ungeheuer angewachsen.<sup>1)</sup> Uns kommt es nur darauf an, nachzuweisen, inwiefern das Chorionepitheliom mit embryonalen Elementen in Verbindung zu bringen ist.

Zuerst hatte Sänger<sup>2)</sup> diese Geschwulstformen nach Aborten beobachtet. Er hielt diese Tumoren für Schwangerschaftsprodukte, ohne seinen Beobachtungen eine Wichtigkeit beizumessen.

Da Sänger der Ansicht war, daß der Tumor von den Decidua-zellen ausgehe, so bezeichnete er die Geschwulst als Deciduoma malignum und reihte sie in die Gruppe der Sarkome ein, was die englischen Forscher auch heute noch tun.

Dann aber wiesen zuerst L. Fränkel<sup>3)</sup> und späterhin Marchand<sup>4)</sup> nach, daß dieser Tumor seinen Ausgangspunkt von den fötalen Elementen nehme.

Die jugendliche Chorionzotte besteht aus drei Gewebselementen:<sup>5)</sup>

1. der Kern enthält das fötale Schleimgewebe (spärliche, teils spindel-, teils sternförmige Zellen, deren Ausläufer ein Maschenwerk bilden, das die Mucinsubstanz enthält), außerdem eine fötale Vene, Arterie und Kapillare;
2. um diesen bindegewebigen Kern befindet sich eine einschichtige Lage von kubischen, teilweise etwas platt erscheinenden Zellen, mit hellen in der Mitte gelegenen Kernen (Langhans'sche<sup>6)</sup> Zellschicht);
3. eine gekörnte, teils dicker, teils dünner aufliegende Protoplasmaschicht mit unregelmäßig gelagerten Kernen, stark färbbar mit van Gieson's Färbeflüssigkeit. Es fehlt jede Zellbegrenzung, teilweise auch springen kolbige Ausbuchtungen in die intervillösen Räume hervor, ferner ist ein feiner Haarsaum beobachtet worden. Diesen Teil nannte man das Syncytium.

Die Langhans'sche Zellschicht ist nun als fötales Ektoderm allgemein anerkannt.

Ueber die Herkunft des Syncytiums jedoch waren die Ansichten geteilt.

<sup>1)</sup> (Cfr. die historisch-kritische Uebersicht über das Chorionepithelioma malignum von Max Münzner (Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. XIII, 1902, Nr. 6/7 mit Literaturangaben).

<sup>2)</sup> Zwei außergewöhnliche Fälle von Abortus (Gesellsch. f. Geburtshilfe in Leipzig 16. Juli 1888 und Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1889, S. 132).

<sup>3)</sup> Archiv f. Gynäkol., Bd. 48, S. 80; Bd. 49, S. 481; Bd. 55, Heft 2 und Brit. med. Journ. 21. Okt. 1899.

<sup>4)</sup> Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. I, S. 419 (mit vielen Literaturangaben). Ztschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 32, S. 405 und Bd. 39, Heft 2. Berliner klinische Wochenschr., 1898, Nr. 11 und 31, Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 1303.

<sup>5)</sup> Cfr. Oscar Polano: Ueber die Entwicklung und den jetzigen Stand der Lehre von der Blasenmole und dem sog. malignen Deciduom (Volkmann's Samml. klin. Vorträge, 1902, Nr. 329).

<sup>6)</sup> Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 5, Heft 1.

Kossmann<sup>1)</sup> hielt das Syncytium und die von ihm ausgehenden Geschwülste für maternalen Ursprungs. Er nannte deshalb diese Geschwülste syncytiale Uteruscarcinome.

Als ein Endothel betrachtete Freund<sup>2)</sup> dieses Element, während Johannsen,<sup>3)</sup> der seine Untersuchungen an einem drei Wochen alten Ei anstellte, der Ansicht war, daß die Zellensäulen und das Syncytium mütterlichen Ursprungs wären. Er nannte deshalb diese Geschwülste Sarcoma deciduocellulare, weil sie sich aus den Bindegewebszellen, und nicht aus dem Oberflächenepithel entwickeln.

Gottschalk<sup>4)</sup> bezeichnete diese Geschwülste als Chorionzotten-sarkome und Veit<sup>5)</sup> als präexistente Uterussarkome.

Klarheit in diese verworrenen Ansichten brachten erst die eingehenden Untersuchungen von Hubert Peters,<sup>6)</sup> der den Nachweis erbrachte, daß das Syncytium fötaler Herkunft sei.

Ludwig Fränkel<sup>7)</sup> nun fand durch vergleichende, anatomische Untersuchungen, daß die malignen Tumoren der Placentarstelle des Menschen von dem äußeren Ueberzug der Chorionzotten stammen.

Je höher organisiert das Individuum ist, desto mehr schwindet, nach Fränkel, das mütterliche Epithel.

Das Chorionepithel wuchert in das mütterliche epithelberaubte Bindegewebe hinein.

Der Ausgangspunkt dieser als „malignes Deciduum“ bezeichneten Geschwulst ist also nach Fränkel das Chorionepithel.<sup>8)</sup>

Kurze Zeit darauf bestätigte auch Marchand,<sup>9)</sup> daß die von ihm als Chorionepitheliome bezeichneten Neubildungen von dem Syncytium und der Langhans'schen Zellschicht ihren Ausgangspunkt nehmen, daß sie also von fötalen Elementen ihre Entwicklung nehmen.

Die Chorionepitheliome werden zu den Carcinomen gerechnet, sind aber keine organoiden Geschwülste wegen des Mangels an einem gefäßführenden, bindegewebigen Stroma.

Ueber ihre Beziehungen zu der Blasenmole verweisen wir auf die einschlägige Literatur.

Marchand unterschied noch eine typische und atypische Form dieser Geschwulstform. Bei der ersteren Form ist der Typus der Zellen erhalten, die Abkömmlinge des Syncytiums von der Langhans'schen Zellschicht also zu unterscheiden, bei der zweiten Form sind diese Differenzierungen nicht mehr vorhanden.<sup>10)</sup>

Auch v. Hansemann<sup>11)</sup> schließt sich der Ansicht Fränkel's und

<sup>1)</sup> Monatshefte f. Geburtshilfe, 1895, II, 2. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 33, S. 376; Bd. 39, Heft 3.

<sup>2)</sup> Zentr.-Bl. f. Gynäkol., 1898, S. 683.

<sup>3)</sup> Monatsschrift f. Geburtshilfe und Gynäkol., 1897, p. 291.

<sup>4)</sup> Archiv f. Gynäkol., Bd. 46, S. 1; Bd. 51, S. 56.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 44, Heft 3.

<sup>6)</sup> Ueber die Einbettung des menschlichen Eies. Leipzig-Wien 1899.

<sup>7)</sup> l. c. S. 359.

<sup>8)</sup> Cfr. auch Scherer (zwei Fälle von malignem Deciduum. I.-D. Heidelberg 1898).

<sup>9)</sup> l. c. S. 359.

<sup>10)</sup> Cfr. auch Apfelstedt und Aschoff (Ueber bösartige Tumoren der Chorionzotten: Archiv f. Gynäkol., Bd. 50).

<sup>11)</sup> Die mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl., 1902, S. 89 ff. Cfr. auch J. Anders: Zur klinischen Bedeutung der chorioepithelialen Neubildungen (Münchener med. Wochenschr., Bd. 46, Nr. 5); Julius Neumann (Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkol., 1897, p. 157; Schlagenhauser (Chorionepitheliom und traubenmolenartige Wucherungen im Teratomen: Wiener klin. Wochenschr. 1902, 23).



Ma Rchand's an, daß das Chorionepitheliom einen Tumor aus embryonalem Gewebe (von der Langhans'schen Zellschicht ausgehend) darstelle.

Bisher ist zur Zeit wohl diese Anschauung nicht widerlegt worden.

Das Chorionepitheliom müßte auch noch in einer anderen Hinsicht der Ausgangspunkt weiterer Krebsforschung werden, da hier die Zeit, wo die Erkrankung begann, annähernd bekannt ist (letzte Schwangerschaft!).

Eng zusammen hängt mit diesen embryonalen Verhältnissen, die in ~~der~~ tiologische Beziehung zum Krebs gebracht werden, die Lehre von der

### Heredität

die auch Cohnheim selbst, allerdings nur als mittelbaren Beweis, für seine Theorie anführt (cfr. S. 348). Cohnheim ist nicht in der Lage zu erklären, inwiefern die Heredität bei der Krebsätiologie eine Rolle spielt; er sah sich genötigt auf die sog. Prädisposition zurückzugreifen.

Nun, diese Frage hat die Forscher von jeher beschäftigt. Viele waren Anhänger der Hereditätslehre, andererseits aber leugneten hervorragende Forscher, daß der Krebs vererbbar wäre. Wir wollen nun an dieser Stelle nur die allgemeinen Tatsachen und die Beispiele anführen, die für die Vererblichkeit des Krebses zu sprechen scheinen.

Wir werden noch an einer anderen Stelle Gelegenheit haben, auf diese Frage zurückzukommen.

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung wiederholt diese Frage berührt. Schon viele ältere Forscher hielten den Krebs für eine hereditäre Krankheit (cfr. S. 317), die in dieser Beziehung der Lues und Phtisis gleicht. Zwei Momente waren für diese Anschauung zunächst maßgebend — das Vorkommen von sog. Krebsfamilien und späterhin die Ergebnisse der Statistik.

Diese Faktoren beruhen auf grober Empirik. Aber, was sich denn eigentlich vererbt, die Krankheit selber oder die Anlage, darüber konnten die Forscher zunächst keine Rechenschaft geben.

Wohl versuchten ältere Autoren diesen Punkt aufzuklären, aber bei dem damaligen Stande der biologischen Wissenschaft mußten sie sich mit allgemeinen Betrachtungen begnügen. So sagten z. B. Breschet und Ferrus (1822)<sup>1)</sup>: Es gibt „un germe un virus cancéreux héréditaire“, aber bei jedem entwickelt es sich nicht. Récamier<sup>2)</sup> hinwiederum glaubte, daß die äußere Aehnlichkeit mit den kranken Vorfahren die Gefahr einer Heredität in sich schließe.

Die Tatsache, daß in manchen Familien der Krebs außerordentlich häufig auftritt, ist nicht zu leugnen, und schon viele ältere Beobachter, wie z. B. Bayle,<sup>3)</sup> Meißner,<sup>4)</sup> v. Walther<sup>5)</sup> u. a. haben derartige Beobachtungen veröffentlicht.

Einen außerordentlich genau aufgezeichneten Stammbaum einer Krebsfamilie, die selbst drei berühmte Mediziner zu ihren Mitgliedern

<sup>1)</sup> l. c. S. 98.

<sup>2)</sup> l. c. S. 104.

<sup>3)</sup> Traité des Maladies cancéreuses 1833. (Cfr. auch S. 94.)

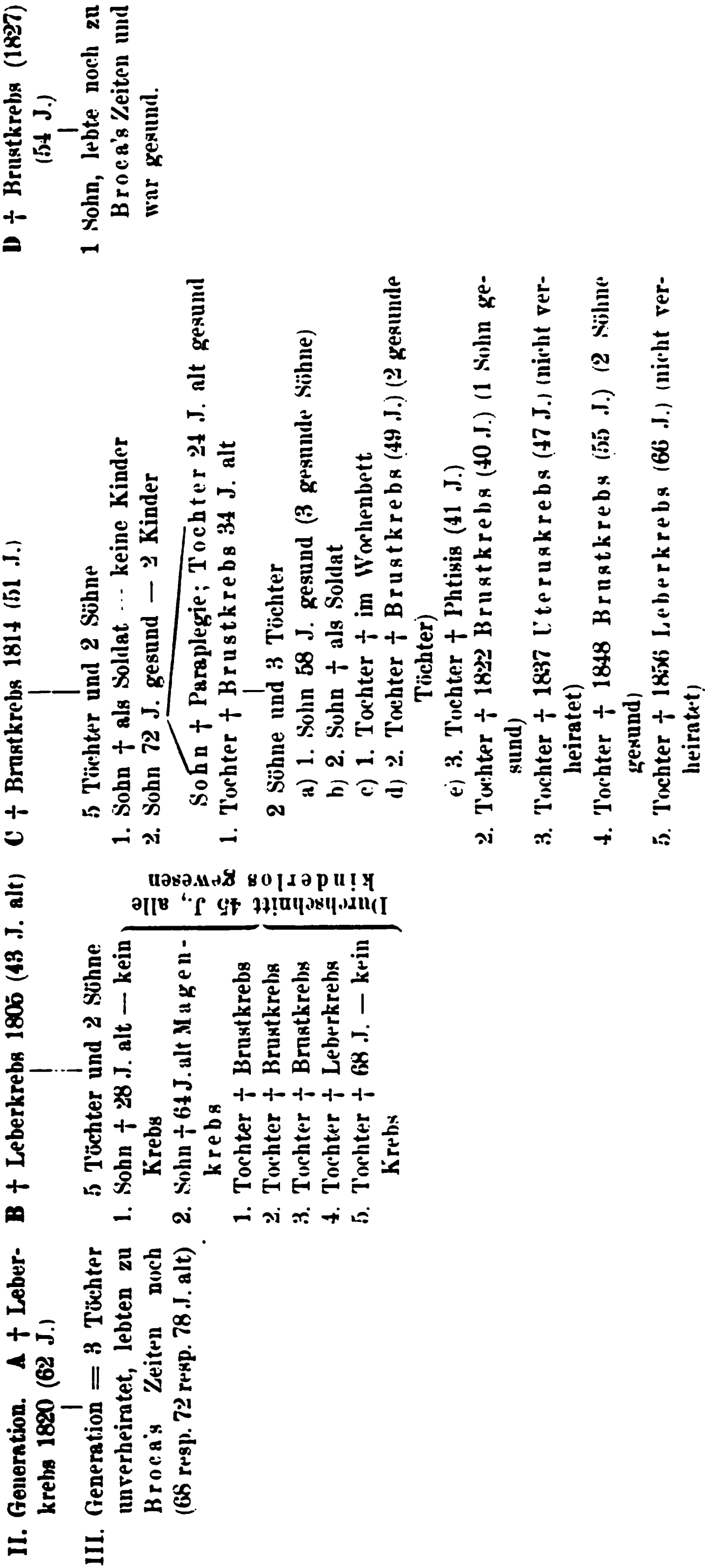
<sup>4)</sup> Neueste Ansichten und Erfahrungen über Frauenzimmerkrankheiten. Leipzig 1842. S. 974.

<sup>5)</sup> l. c. S. 114.



I. Generation. Madame Z. + 1788 an Mammalkrebs (41 J. alt)

4 Töchter



forschung anzusehen, deren Material von Familienvätern beschafft worden war.

Aus dieser sorgfältig zusammengestellten Arbeit ergab sich, daß ein Hereditätsverhältnis von 1:3 vorlag. Zu demselben Resultat war auch Paget<sup>1)</sup> gelangt. Unter 210 Fällen von Krebs konnte Butlin 68 mal häufiges Vorkommen in derselben Familie konstatieren. Diese 68 Patienten hatten 99 carcinomatöse Verwandte, besonders unter den Frauen. Besaß der Patient mehrere krebskranke Familienmitglieder, so beschränkte sich die Vererbung fast ausnahmslos auf eine Seite (väterliche oder mütterliche Verwandte!).

Andere Forscher, welche auf Grund eines größeren Zahlenmaterials dieser Frage näher traten, behaupten, daß die Heredität keine große Rolle in der Krebspathologie spiele. Sibley<sup>2)</sup> (aus dem Middlesexhospital) berechnete den Prozentsatz auf 8 $\frac{3}{4}$  Proz. Cripps und W. Harrison<sup>3)</sup> z. B. bezeichneten die Wahrscheinlichkeit, daß Krebskranke wieder krebskranke Nachkommen erzeugen wie 1:28. Auch Velpeau<sup>4)</sup> erkannte zwar die Heredität des Krebses an, glaubte aber, daß nur bei einem Drittel der Patienten die Vererbung in Betracht käme, während Charles H. Moore<sup>5)</sup> eine Erblichkeit von nur 3 Proz. annahm.

Von den bedeutenderen Krebsforschern sprach sich eigentlich nur Cruveilhier<sup>6)</sup> gegen die Vererbbarkeit des Krebses aus, allerdings ganz ausschließen wollte er diesen Vorgang nicht, rechnete ihn aber immerhin zu den selteneren Ereignissen.

Thiersch<sup>7)</sup> hingegen war kein Gegner dieser Theorie, da ja besonders Eigentümlichkeiten der Haut (Haare, Muttermaler, Psoriasis, Xeroderma etc.) sich zu vererben pflegen, also besonders Epithelerkrankungen.

Was wird nun eigentlich vererbt und wie stellt man sich die Uebertragung des Krebses auf dem Wege der Heredität eigentlich vor?

Paget,<sup>8)</sup> Shattock und Ballance<sup>9)</sup> glauben an eine Vererbung der Krebsdiathese (cfr. S. 313). Dabei wollen diese Forscher eine Art Atavismus beobachtet haben, indem oft eine Generation übersprungen wird, wenn die Krankheit sich erschöpft hat.

Auch Cohnheim hatte in Ermangelung anderer Beweise, wie wir gesehen haben, sich auf die sog. „Prädisposition“ stützen müssen.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (S. 321) auseinander-gesetzt, wie labil die Begriffe, Diathese und Disposition sind, und wie jeder Forscher unter dieser Bezeichnung etwas anderes verstand. Haben wir es nun bei der Krebskrankheit zu tun:

1. mit der Vererbung einer erworbenen Anomalie, oder

<sup>1)</sup> l. c. S. 362 und Med. Times and Gaz. 22./8. 1857 (unter 411 Fällen in 23,6 Proz.).

<sup>2)</sup> (Med. chir. Transact., 1859).

<sup>3)</sup> St. Bartholom. Hosp., Rep. XIV, p. 287. (Cfr. auch Mc. Aldowie Alexander: Brit. med. Journ. 11. Jan. 1879).

<sup>4)</sup> l. c. S. 144 (p. 538).

<sup>5)</sup> Brit. med. Journ., 21./4. und 26./8. 1865.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 107.

<sup>7)</sup> l. c. S. 227.

<sup>8)</sup> l. c. S. 362 und Brit. med. Journ., Nov. 1887.

<sup>9)</sup> Transact. of med. Soc., Bd. 38, 1888. Brit. med. Journ., 1890, Vol. I, p. 563; 1891, p. 565. Medical Press and Circular, III, p. 249. London 1891. Internat. Congr. f. Hygiene, 1891.

2. mit einer vererbten Disposition, oder
3. mit einer erblichen Anlage schon ab ovo, oder
4. mit der direkten Uebertragung des Krankheitskeims?

Es ist nicht unsere Aufgabe, an dieser Stelle die ganze Frage der Vererbungstheorie aufzurollen, unsere Betrachtungen begrenzen wir nur auf die Erörterung des Zusammenhangs zwischen der Cohnheim'schen Lehre und dem Modus der Vererbung.

Extrauterin erworbene Anomalien können nun nicht vererbt werden (Ziegler).<sup>1)</sup>

Nach His<sup>2)</sup> liegt der gesamte Inhalt erblicher Uebertragung in der Wachstumserregung des befruchteten Eies, die Erregung zum formerzeugenden Wachstum wird übertragen.

Dieser Modus der Vererbung würde die Cohnheim'sche Theorie stützen.

Eine direkte Uebertragung von Krebskeimen durch das Sperma, wie sie bei der Tuberkulose Benda<sup>3)</sup> experimentell bei Tieren erzeugt hat, konnte allerdings bisher, da wir ja das eigentliche Krebsvirus noch nicht kennen, nicht nachgewiesen werden.

Alberts<sup>4)</sup> glaubte, daß die Erblichkeit der Carcinose in einer erblich erhöhten Vitalität des Epitheliums bestehe, die vielleicht gepaart ist mit einer ursprünglichen schwächeren Anlage des Mesoderms. Gelegentliche Vererbung kommt nach Alberts bei allen Geschwülsten vor, wenn aber eine gutartige Geschwulst sich vererbt, so findet sie sich bei dem Abkömmling in demselben Gewebe wieder, wenn auch an verschiedenen Stellen des Körpers. Die vererbten Carcinome aber haben eine starke Neigung in demselben Körperteil aufzutreten, so etwa in der Hälfte der Fälle in der Mamma.

Auch die Hereditätslehre liefert nur indirekte Beweise für die Richtigkeit der Theorie Cohnheim's.

Wir haben schon oben gesehen, in welcher Weise Cohnheim seine Theorie der Thiersch-Waldeyer'schen Epitheltheorie anzupassen versuchte. Auch die Keimblattfrage, auf deren Basis ja Waldeyer's Theorie beruhte, mußte nun in Betracht gezogen werden; Cohnheim selbst hat diese Frage nicht weiter berührt. Allgemein nahm man zu der Zeit, als Cohnheim seine Theorie veröffentlichte, an, daß es keine einfachen, histologischen Primitivorgane gäbe, daß vielmehr wahrscheinlich alle Keimblätter die Fähigkeit besäßen, alle Gewebe zu erzeugen. Es kann aber, sagt Kölliker,<sup>5)</sup> nicht auffallen, wenn das spätere mittlere Keimblatt auch z. B. die Epithelien der Urnieren und der Geschlechtsorgane erzeugt.

Moritz Nußbaum<sup>6)</sup> erklärte dagegen die Entstehung ver-

<sup>1)</sup> Können erworbene pathologische Eigenschaften vererbt werden? Jena 1886, p. 10. Cfr. auch meinen Aufsatz: Zur Lehre vom Versehen der Schwängern nebst Bemerkungen über Hyperdactylie (Deutsche Medizinalzeitung, 1894, Nr. 50, 51).

<sup>2)</sup> Unsere Körperform. Leipzig 1874.

<sup>3)</sup> Berliner med. Gesellschaft. 14. April 1886.

<sup>4)</sup> Das Carcinom in historischer und experimentell pathologischer Beziehung. Jena 1887, S. 53. (An dieser Stelle führt auch Alberts einige Fälle von Erblichkeit eines Epithelioma penis an).

<sup>5)</sup> Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere, II. Aufl. p. 390.

<sup>6)</sup> Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreich (Archiv f. mikroskop. Anatomie, 1880, Bd. 18, S. 1—121).

schiedenartiger Gewebsformationen aus einem Keimblatt durch eine in dieser morphologischen Einheit vollzogenen Zusammenlagerung verschiedenartiger Zellen. Auch noch später kommen, nach Nußbaum, derartige Verlagerungen vor, wie die Entstehungsgeschichte des Auges beweist. Die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen z. B. im Bereich des mittleren Keimblatts erklärt Nußbaum durch die dorthin gerichtete Einwanderung der Geschlechtszellen, welche auf diese Weise in eine geschützte Körperhöhle deponiert werden.

Die Nußbaum'sche Keimblatttheorie steht also der Cohnheim'schen Theorie nicht gegenüber.

Viel wichtigere Beweise für Cohnheim's Hypothese bildet aber der direkte Nachweis von fötalen Inklusionen und den aus diesen sich entwickelnden Geschwülsten.

Einzelne derartige Beobachtungen aus früherer Zeit haben wir schon oben (S. 339) angeführt, auch Cohnheim selbst hatte ja den Befund eines quergestreiften Muskelsarkoms in den Nieren eines Kindes als Ausgangspunkt seiner Theorie benutzt.

Cohnheim selbst standen keine weiteren Befunde seinerzeit zur Verfügung, die er zur Stütze seiner Theorie hätte verwerten können. Spätere Beobachter jedoch bestätigten die Cohnheim'sche Ansicht. Normale Epithelien an einem ungehörigen Orte wurden z. B. von Lebedow<sup>1)</sup> gefunden.

An der Trachealbifurkation bei normalem Oesophagus fand Lebedow unter 25 Fällen 5mal Epithelanomalien, isolierte Epithelinseln etc., die er als Cohnheim'sche versprengte Keime deutete.

Malassez<sup>2)</sup> hat in der Kinnlade verirrte Epithelinseln gefunden.

Eine abnorme Epithelbildung im kindlichen Uterus beobachteten Robert Meyer<sup>3)</sup> und Erwin Höhl.<sup>4)</sup> Letzterer konnte stellenweise zwei verschiedenartig übereinander gelagerte Epithelarten (Platten- und Zylinderepithel) in einem kindlichen Uterus beobachten; die Ursache dieser Epithelanomalie sieht Höhl in einer vielleicht unregelmäßigen Epithelneubildung bei der Verschmelzung des oberen Teils der Müller'schen Gänge.

Den positiven Beweis von dem Vorkommen verirrter ektodermmer Keime in der Cutis lieferte jedoch Ch. Andry (Toulouse).<sup>5)</sup>

Die Naevi wurden, wie wir vorhin erörtert haben (S. 355), als besonders beweiskräftig für die Cohnheim'sche Theorie hauptsächlich von Unna angeführt und einer genaueren Untersuchung unterzogen.

Andry fand nun, daß aus einem gelben Hautstückchen bei einem an Seborrhoe leidenden Mädchen unter der Haut sich ein Fetzen entwickelte, der zur eigentlichen Haut spitzwinklig stand. Die Papillarschicht war der Papillarschicht der Epidermis zugekehrt, seine desquamierende Hornschicht blickte auf das Gewebe der Cutis.

<sup>1)</sup> Ueber atypische Verteilung des Epithels im Zusammenhang mit der Lehre von der Entstehung des Carcinoms. I.-D. Berlin 1889. (Zitiert bei Lukjanow: Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.)

<sup>2)</sup> Sur le rôle des débris épithéliaux paradentaires (Archiv de Physiol., 1885, p. 309.)

<sup>3)</sup> Ueber epitheliale Gebilde im Myometrium des fötalen und kindlichen Uterus einschließlich des Gärtner'schen Ganges. Berlin 1899 (154 S. als Dissert.).

<sup>4)</sup> Monatschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie 1901.

<sup>5)</sup> Ueber das wirkliche Vorhandensein Cohnheim'scher embryonaler Keime (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1901, Bd. 33, S. 18. (In Schmidt's Jahrbüchern Bd. 271, S. 288 ist irrtümlicherweise Bd. 28 angegeben!)

Der in der Tiefe liegende freie Teil des Fetzens bestand aus verstümmelten Epithelien, die an das Bindegewebe heranreichten. Von einer Verletzung war keine Spur vorhanden.

Dieses Ektodermkläppchen erklärte Andry für einen Cohnheim'schen embryonalen Keim, hervorgegangen aus dem normalen Wachstum einer embryonalen, intradermalen Einstülpung!

Diese Beobachtung eines so hervorragenden Dermatologen und Histologen war durchaus geeignet, der Cohnheim'schen Theorie eine feste Stütze zu geben. Daß aus solchen embryonalen, intradermalen Einstülpungen, die die Grundlage der Naevi bilden, sich Carcinome entwickeln können, haben viele Beobachter, u. a. auch Unna (cfr. S. 354), konstatieren können.<sup>1)</sup>

Auf solche versprengte Epithelkeime sind auch die auf und in Myomen beobachteten Carcinome zurückzuführen.

Die erste derartige genauere Beobachtung rührt von Buhl<sup>2)</sup> her. Dann teilten Ruge und Veit,<sup>3)</sup> Leopold<sup>4)</sup> und Ehrendorfer<sup>5)</sup> weitere Fälle mit. In dem letzteren Falle bedeckte das Carcinom das gestielte submuköse Cervikalmyom kappenförmig, die in die Tiefe dringenden Zapfen gingen überall von dem oberflächlichen Belag aus.

Schon Klob hatte im Jahre 1864, wie wir gesehen haben (S. 340), eine Carcinomentwicklung mitten in einem Myom beschrieben, doch wurde diese Beobachtung von Gusserow, weil sie ungenau beschrieben war, als nicht ganz einwandfrei hingestellt. Die Mitteilungen der oben genannten Autoren lassen nun gar keinen Zweifel zu, daß sich Carcinome in Myomen entwickeln können. Die Entwicklung an solchen Stellen, die in der Regel kein Epithel führen, kann nur auf derartige embryonale Epithelversprengung zurückgeführt werden.

Auch Babes<sup>6)</sup> und Glaser<sup>7)</sup> berichten über Carcinome, die in Myomen, unabhängig von der Schleimhaut, sich entwickelt haben, ebenso Mundt,<sup>8)</sup> Hegar<sup>9)</sup> u. a.

Ueber die Entwicklung eines Carcinoms aus zurückgebliebenen epithelialen Zellen eines Adenoms berichtete Pfannenstiel.<sup>10)</sup> Daß auch in anderen Tumoren sich Carcinome entwickeln können, ist vielfach beobachtet worden. Besonders häufig wurde dieses Vorkommen in Dermoidcysten festgestellt, die ja selbst ihre Entstehung embryonalen Abschnürungen verdanken, während die Athrome, wie schon Cohnheim (cfr. S. 340) und vor ihm Vogel<sup>11)</sup> und Förster<sup>12)</sup> dargelegt haben, als Retentionscysten anzusehen sind.

In solchen Dermoidcysten sind nun Epitheliome beobachtet worden,

<sup>1)</sup> In neuester Zeit beobachtete K. Boas (Archiv f. Ophthalmol., Bd. 57, Heft 3, 1904) ein kirschgroßes Adenocarcinom in einem abgesprengten Tränendrüsentränenkläppchen.

<sup>2)</sup> Mitteilungen aus dem pathol. Institut. München 1878, p. 296.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk., 1887, Bd. 6, p. 300.

<sup>4)</sup> Archiv f. Gynäkol., Bd. 38, 1890, p. 15.

<sup>5)</sup> Zentr.-Bl. f. Gynäkol., Bd. 16, 1892, Nr. 27.

<sup>6)</sup> Cfr. Referat im Zentr.-Bl. f. Chirurgie, 1882, Nr. 11, p. 212.

<sup>7)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 25, p. 422.

<sup>8)</sup> Arbeiten aus dem Gebiete der pathol. Anat. und Bakteriologie III, 1901, p. 264.

<sup>9)</sup> Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkologie, 1901, p. 303.

<sup>10)</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. 28, H. 2.

<sup>11)</sup> Pathol. Anatomie, 1845.

<sup>12)</sup> Handbuch der allgem. spec. pathol. Anatomie, 1865.



besonders von P. Linser,<sup>1)</sup> Franke,<sup>2)</sup> Weichselbaum,<sup>3)</sup> Lücke,<sup>4)</sup> H. Wolff,<sup>5)</sup> Mertens<sup>6)</sup> u. a. Auch ältere Forscher, wie Chassaignac<sup>7)</sup> und Rouget<sup>8)</sup> teilten schon ähnliche Beobachtungen mit.

Die neueren Forscher sind sich darüber einig, daß diese Carcinome nur aus embryonal verlagerten Epithelkeimen entstehen können.

Dabei wurde besonders von Kaufmann<sup>9)</sup> hervorgehoben, daß diese verlagerten, embryonalen Epithelzellen nur in cystischer Anordnung längere Zeit isoliert im Bindegewebe existieren können.

Auf fötale Inklusionen wird auch die Malignität der soliden Embryome zurückgeführt. Derartige Beobachtungen teilten z. B. Ph. Jung,<sup>10)</sup> Marchand und Bonnet,<sup>11)</sup> und Sänger<sup>12)</sup> mit.

Auch die primären Epithelkrebse an Organen, die nur ein Endothel führen — ein Problem, das, wie wir bei der Endotheliomfrage gesehen haben, zu lebhaften Erörterungen geführt hatte (cfr. S. 293 ff.) —, ist nach Ansicht der Anhänger von Cohnheim's Theorie nur auf embryonal verlagerte Epithelien zurückzuführen. Derartige Mitteilungen stammten z. B. von G. Guiccardi<sup>13)</sup> und Hinsberg.<sup>14)</sup> Auf diese Weise suchte man auch die Krebsbefunde zu erklären, wo die Epithelien von denen des Ausgangspunktes verschieden waren. So fand man z. B. Plattenepithelkrebse der Trachea an der Bifurkation (Reiche,<sup>15)</sup> Siegert,<sup>16)</sup> Ernst<sup>17)</sup> u. a.

Besonders interessant jedoch waren die Befunde von Flimmerepithel in einem Magencarcinom und von Zylinderzellen bei einem Gallertkrebs der Speiseröhre (die sonst nur geschichtetes Pflasterepithel führt).

Flimmerepithelien in einem Adenocarcinom der Leber beschrieb Sokoleff.<sup>18)</sup> während F. Külbs<sup>19)</sup> die erste Beobachtung von einem Magencarcinom mit Flimmerepithelien mitteilte. Es handelt sich nun hierbei nach Külbs nicht um eine Zellenmetaplasie,<sup>20)</sup> sondern um ein Fortbestehen embryonaler Zellen; denn im embryonalen Stadium findet man oft bis zum sechsten Fötalmonat Flimmerepithel im Magen (E. Neumann).<sup>21)</sup> Bei Reptilien und bei der Katze findet man sogar auch im ausgewachsenen Zustande Flimmerepithel im Magen. Es

<sup>1)</sup> Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 26, p. 595 und Bd. 31, S. 550.

<sup>2)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 34 (Zusammenstellung einzelner Fälle).

<sup>3)</sup> Wiener med. Wochenschr., 1873.

<sup>4)</sup> Pitha-Billroth'sches Handbuch, II.

<sup>5)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 62, 1900.

<sup>6)</sup> Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 31, S. 516.

<sup>7)</sup> Union méd., 1850.

<sup>8)</sup> Gaz. méd. de Paris, 1850.

<sup>9)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 97.

<sup>10)</sup> Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, 1901, Bd. 14, p. 646.

<sup>11)</sup> ibidem Bd. 14, Heft 2.

<sup>12)</sup> Handbuch der Adnexerkrankungen (von A. Martin, Bd. II, S. 679).

<sup>13)</sup> Clin. med. ital., Bd. 38, Nr. 11, 1898 (es handelte sich um ein gallertiges Carcinom).

<sup>14)</sup> Zeitschr. für Chirurgie, Bd. 51.

<sup>15)</sup> Zentr.-Bl. f. pathol. Anatomie, 1893.

<sup>16)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 129.

<sup>17)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 20.

<sup>18)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 162, S. 1.

<sup>19)</sup> Wiener klin. Wochenschr., 1901, Bd. 14, Nr. 41.

<sup>20)</sup> Wir kommen auf dieses Thema nachher noch im Zusammenhange zurück.

<sup>21)</sup> Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. XII, p. 570.



ist nun nicht ausgeschlossen, daß derartige Flimmerepithelien sich nicht zu Zylinderepithel umbilden, sondern liegen bleiben und nachher zur Entstehung von Tumoren Veranlassung geben.

Ueber ein Carcinoma cylindrocellulare gelatinos. oesophagi berichteten Eberth<sup>1)</sup> und Franke.<sup>2)</sup> In diesem Falle handelte es sich nach Ansicht der Autoren nicht um zurückgebliebenes oder nicht umgebildetes, fötales Epithel, sondern um eine Versprengung von Magenepithel!

Daß sich aus Resten embryonaler Organkeime, die sich nicht in normaler Weise zu dem bestimmten Organ entwickelt haben, Tumoren, besonders Cysten, bilden können, ist durch zahlreiche Beobachtungen konstatiert worden.

So bilden sich besonders aus unverwendet gebliebenen Zahnkeimen (*Débris épithéliaux paradentaires Malassez's*) Cysten. Derartige Beobachtungen teilten Kruse,<sup>3)</sup> Prym,<sup>4)</sup> E. Bennecke,<sup>5)</sup> P. Reclus,<sup>6)</sup> E. Becker<sup>7)</sup> mit. Ein encystiertes Epithelialcarcinom aus den epithelartigen Fortsätzen liegen gebliebener Zahnkeime beobachtete Allgayer.<sup>8)</sup> Ebenso wurden auch Cystenbildungen aus Urnierenresten beobachtet.

Sehr ausführlich beschrieb einen derartigen Tumor an einem Ovarium, das bei einer 24jährigen Opara durch Laparotomie entfernt worden war, O. v. Franqué.<sup>9)</sup> Es wurden bei diesem Präparat in allen Schichten des Eierstockes Urnierenreste in Gestalt epithelialer Schläuche und verschieden großer Cystchen nachgewiesen. Der Ausläufer eines parovarialen Schlauches ließ sich verfolgen in zwei dem Hilus des Ovariums anliegende Endbläschen, die im Aussehen und Bau Nebentuben entsprachen; ferner fand Franqué auf der freien peritonealen Oberfläche der Mesosalpinx isolierte Inseln von Zylinder- und geschichtetem Plattenepithel, von letzterem aus wurden kleine subseröse, mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete Cystchen gebildet.

Es können aber nicht nur Epithelien im Embryo verlagert werden, im Ueberschuß gebildet liegen bleiben und zu Tumorbildung Veranlassung geben, und nicht nur aus Zahnkeimen und Resten des Urnierenganges können sich Cysten bilden, sondern auch andere Organkeime können durch Störungen der embryonalen Entwicklung an Orte hingelangen, wo sie nicht hingehören.

So fanden z. B. Robert Meyer<sup>10)</sup> einen Knochenherd in der Cervix eines vier Monate alten fötalen Uterus, A. W. Hoisholt<sup>11)</sup> und O. Schäffer<sup>12)</sup> Inklusionen von quergestreiften Muskelfasern.

<sup>1)</sup> Fortschritte der Medizin, 1897, Bd. 15, p. 251.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 174, 1903, S. 563. Cfr. auch Neumann: Fortschritte der Medizin, 1897, Bd. 15, p. 366.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 124, 1891, S. 137.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 148, 1897, S. 93 (gutartige, zentrale Epithelialgeschwulst der Kieferknochen).

<sup>5)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 42, p. 425.

<sup>6)</sup> Progrès med., 1876.

<sup>7)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 47, Heft 2.

<sup>8)</sup> Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1886, p. 427.

<sup>9)</sup> Ueber Urnierenreste. Beitrag zur Genese der cystoiden Gebilde in der Umgebung der Tube. (Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 39, p. 499.)

<sup>10)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 167, 1902, S. 81.

<sup>11)</sup> ibidem Bd. 104, 1886, S. 11.

<sup>12)</sup> Archiv f. Gynäkologie, Bd. 53.

Knorpel- und epithelialen Elementen in der Niere, Beobachtungen, die auch schon von älteren Autoren und auch von Cohnheim selbst mitgeteilt worden waren (cfr. S. 340).

Eine solche fötale Inklusion fremder Bestandteile kommt nun nach Seydel<sup>1)</sup> folgendermaßen zustande:

„Das vom Ursegment gebildete indifferente Blastem schiebt sich normalerweise zwischen dem Ektoderm und dem ihm eng anliegenden Wolff'schen Gang hindurch, um an die ventrale Leibeswand zu gelangen; bei der geringsten Störung in der hierbei erforderlichen Lösung des Wolff'schen Ganges vom Ektoderm können Blastemteilchen losgerissen werden und als fötale Inklusionen liegen bleiben.“

Auch der Befund eines Osteoid-Chondrosarkoms in der Harnblase ist von R. Beneke<sup>2)</sup> direkt auf einen embryonalen versprengten Keim zurückgeführt worden.

Ebenso wird auch die Entstehung von Netzhautgliomen auf eine embryonale Keimverlagerung bezogen (S. Ginsberg<sup>3)</sup>). Wir haben eine Fülle von Beobachtungen sowohl zu Cohnheim's Zeiten als auch späterhin bis zur Gegenwart an dieser Stelle angeführt, die durchaus geeignet sind, die Cohnheim'sche Theorie, sowohl durch anatomische als auch entwicklungsgeschichtliche Momente, zu stützen.

Die Mitteilungen über alle möglichen Geschwülste, die aus einer Keimverlagerung hervorgegangen zu sein schienen, wurden bald sehr zahlreich. So berichtete Manasse<sup>4)</sup> über Nasenpolypen, die auf diese Weise nach seiner Ansicht entstanden wären, H. Müller<sup>5)</sup> über Lipome, Orloff<sup>6)</sup> über plattzellige Myome, Deichert<sup>7)</sup> über Chondrome in den Tonsillen, Marchand<sup>8)</sup> über Myxome, Scheven und Hartmann<sup>9)</sup> über Sarkome, Gsell<sup>10)</sup> über Flimmerepithelcysten im Synus pyriformis als Folge einer Entwicklungsstörung der vierten Kiementasche, Burckhardt<sup>11)</sup> über Ovarialkystome und Hauser<sup>12)</sup> über Adenome der Mamma.

Einen direkten experimentellen Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie hatte, wie wir gesehen haben, Cohnheim nicht erbracht. Er stützte sich auf die von Zahn und Leopold gemachten Versuche, durch welche die enorme Wucherungsfähigkeit embryonaler Gewebe nachgewiesen wurde. Diese Experimente wurden nun späterhin von Fischer<sup>13)</sup> und besonders von Roux und Barfuth<sup>14)</sup> wieder aufgenommen.

Die beiden letzten Autoren wiesen beim Froschembryo eine größere Zahl von abgesprengten Furchungskugeln im mittleren Keimblatt, besonders bei später Befruchtung, nach.

Barfuth stach Eier auf dem Stadium der Gastrula an, die Zell-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 45, Heft 2.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 161, S. 70.

<sup>3)</sup> Archiv f. Ophthalmologie, Bd. 48, p. 92.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 133, S. 187.

<sup>5)</sup> ibidem Bd. 145, S. 339.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 16.

<sup>7)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 141, S. 437.

<sup>8)</sup> Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1.

<sup>9)</sup> Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. XVII.

<sup>10)</sup> Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1895.

<sup>11)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 144.

<sup>12)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom, S. 113 (l. c. S. 245).

<sup>13)</sup> Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 17.

<sup>14)</sup> Anatomische Hefte, I. Abt., Heft 9.

komplexe des Ektoderms gelangen dann in die Höhle der Kugel und entwickeln sich zu dermoidähnlichen Bildungen.

Hirschfeld und Garten<sup>1)</sup> experimentierten gleichfalls auf Grund der Cohnheim'schen Theorie. Sie benutzten zu diesem Zweck ganz junge Hühnerembryonen von Eiern, die 3—5 Tage lang bebrütet waren. Diese Embryonen zerzupften sie sehr fein zu ihren Experimenten und erreichten nun folgendes Resultat:

1. Durch Injektion des fein zerzupften Gewebes dieser jungen Embryonen in die Leber erwachsener Tiere (Ziege, Kaninchen, Salamander, Frosch) entstanden tumorartige Neubildungen von Knorpelgewebe in Leber und Lunge.
2. Injektion beim Huhn erzeugte nach einigen Wochen ein Gewebe von adenoider Beschaffenheit: epithelartige Zellen und Pigmentzellen fanden sich in der Leber.
3. Die embryonalen Zellen hatten sich im fremden Tierkörper weiter differenziert.
4. Das Wachstum des embryonalen Gewebes war jedoch nur vorübergehender Natur. Nach mehreren Wochen fand eine Abkapselung des Tumors, Verkalkung und Sequestrierung, und schließlich eine Resorption statt.

Dasselbe Experiment wiederholte in allerjüngster Zeit Georg Kelling,<sup>2)</sup> indem er Hühnerier bis zu einem gewissen Grade bebrütet ließ und dann in einem Mörser fein zerrieb. Das Macerat wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und Hunden in verschiedene Venen eingespritzt. Nach Ablauf von drei Wochen wurden sieben Hunde getötet und bei fünf Geschwülste gefunden. Injektion in die Hoden erzeugte nach dreizehn Wochen am Kopf des Hodens einen harten, pflaumengroßen Tumor (mikroskopisch als Rundzellensarkom diagnostiziert) und einen kirschgroßen Knoten in der Leber, der sich als ein malignes Adenom erwies.

Wurde das Macerat in die Vene einer Dünndarmschlinge injiziert, dann bildeten sich nach 69 Tagen zwei apfelgroße, markweiße Geschwülste mit zentraler, von Blutgerinnsel erfüllter Höhle, die sich als maligne Adenome erwiesen.

Bei einem anderen Hunde wurde das Macerat in eine Duodenalvene eingespritzt. Nach 143 Tagen fand Kelling einen Tumor im Mesenterium und eine Menge kleiner Knoten in der Leber und in der Lymphdrüse des Pankreas, die als Alveolarkrebse diagnostiziert wurden.

Bei den beiden anderen Hunden konnte Kelling durch Einspritzung in die Leber- resp. Duodenalvenen Spindelzellensarkome erzeugen.

Allerdings will derselbe Autor<sup>3)</sup> auch durch Injektion von Schneckenschleim in die Umgebung von Wunden bei Hunden maligne Tumoren erzeugt und dadurch den Beweis erbracht haben, daß unter bestimmten Verhältnissen die Zellen niederer Tiere im Körper höherer Tiere wachsen und Geschwülste bilden können.

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 26, 1899, S. 132.

<sup>2)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 24. (Cfr. auch Referat von A. Sticker in: Carcinomliteratur. Beilage zur Deutschen Mediz. Zeitung II. 11.)

<sup>3)</sup> Wiener med. Wochenschr., 1903, Nr. 30.



Punkte und Lücken, wie wir bald sehen werden, aufzuweisen hat, so ist doch Cohnheim's Hypothese der Ausgangspunkt vieler anderer Theorien geworden. Cohnheim's Theorie gab Veranlassung zum Studium einer großen Anzahl von Problemen in der Krebspathologie, und viele Fragen, die noch heute die Gemüter der Forscher bewegen, haben ihre Anregung Cohnheim's Hypothese zu verdanken.

Es ist deshalb eine Ungerechtigkeit, wenn besonders die pathologischen Anatomen Cohnheim's Hypothese als eine abgetane Sache erklären, oder, wie Rudolf Beneke,<sup>1)</sup> als einen geistreichen Irrtum hinstellt, der heute keine Bedeutung mehr zukommt, und die nur noch geschichtliches Interesse hätte. Und wenn Beneke im Jahre 1892 nur noch als den einzigen Vertreter der Cohnheim'schen Theorie Oppermann<sup>2)</sup> anführt, so befindet er sich im Irrtum; bis in die Gegenwart hinein hat Cohnheim's Theorie begeisterte Anhänger z. B. in Borrmann,<sup>3)</sup> Borst,<sup>4)</sup> Linser<sup>5)</sup> u. a. gefunden.

Allerdings hat es der Cohnheim'schen Theorie in der ersten Zeit auch nicht an ungeschickten Vertretern gefehlt, mit denen die Gegner leicht fertig wurden.

Ich erinnere nur an die Arbeiten von C. Hasse,<sup>6)</sup> der versucht hatte, die Cohnheim'sche Theorie zu vertiefen indem er behauptete, daß jede pathologische Neubildung wie jede normale von den Bildungs- den Embryonalbestandteilen ihren Ausgangspunkt nehme. Nach Hasse sind nun in jedem normalen Gewebe Bestandteile von embryonalem Charakter vorhanden, von denen die Geschwulstentwicklung ausgeht. Aber Virchow<sup>7)</sup> bekämpfte sofort diese Ansicht, da man kein Gewebe bei Erwachsenen als embryonal bezeichnen könne, wenn es nicht in ungehöriger Weise persistiert (z. B. Knorpel beim Erwachsenen, wo Knochen sein müßten!).

Mit dieser Behauptung Hasse's, der ein Verteidiger von Cohnheim sein wollte, ist aber, nach Virchow, Cohnheim's Lehre gestürzt; denn Hasse sagt nichts anderes, als daß in jedem Gewebe wucherungsfähige Elemente vorhanden sind.

Allerdings fehlte es auch nicht an Einwänden, die gewichtiger Natur waren; so wurden z. B.

### die Narbenkrebse<sup>8)</sup>

als ein Beweis gegen die Cohnheim'sche Theorie angeführt. Man nahm an, daß bei dieser Art von Krebsen — besonders bei den aus großen Brandnarben sich bildenden — alle embryonalen Keime zerstört sein müßten. Carcinome auf narbiger Grundlage sind schon im Jahre 1844 von J. M. Pherson und Howsat<sup>9)</sup> beschrieben worden, die eine Entwicklung von Krebs bei Bengalen auf Narben, welche in-

<sup>1)</sup> Schmidt's Jahrbücher, 1892, S. 81.

<sup>2)</sup> Ueber Carcinoma mammae. I-II. Berlin 1886.

<sup>3)</sup> Das Wachstum und die Verbreitungsweise des Magencarcinoms. (I Suppl.-Bd. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Jena 1901. 376 S. mit mehreren Tafeln.)

<sup>4)</sup> Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. 2 Bde., 932 S. mit Atlas.

<sup>5)</sup> l. c. S. 368.

<sup>6)</sup> Die Beziehungen der Morphologie zur Heilkunde. Leipzig 1879.

<sup>7)</sup> Virchow's Archiv. Bd. 79. S. 189 ff.

<sup>8)</sup> Wir kommen auf diese Krebsform noch später ausführlicher zurück.

<sup>9)</sup> Cfr. Ziegler: Münchener med. Wochenschr., 1895.

folge von Durchpeitschen oder Anwendung des Glüheisens entstanden waren, beobachteten.

Die Entwicklung anderer Tumoren aus Narben — speziell aus denen der Keloide, war schon seit langer Zeit bekannt. Als erster hatte Alibert<sup>1)</sup> das Keloid beschrieben, von dem er eine fibroide und epitheliale Form unterschied, die erstere hielt Alibert für gutartig, die letztere für maligner Natur.

Diese Form beschrieben dann ausführlicher Marjolin<sup>2)</sup> und späterhin Hawkins<sup>3)</sup> und Follin.<sup>4)</sup>

Dann befaßte sich mit dieser Frage, speziell auch, um einen Gegenbeweis gegen Cohnheim's Theorie zu liefern. Boegehold<sup>5)</sup> und etwas später G. Hauser,<sup>6)</sup> der Schritt für Schritt die Entwicklung des Magenkrebses aus dem vernarbten Ulcus rotundum nachgewiesen hat.

Uns interessieren aber an dieser Stelle nur die Hautcarcinome. Wir haben aber schon oben erwähnt (S. 349), daß Cohnheim den Hautkrebs resp. das Cancroid nicht als echte Krebsbildung anerkennen wollte, indem er den oberflächlichen Krebs auf eine Stufe mit dem Ulcus rodens und der Friedländer'schen atypischen Epithelwucherung stellte.

Den Einwand, den schon Samuel (S. 349) gegen diese Auffassung Cohnheim's machte, wiederholte dann späterhin Hauser,<sup>7)</sup> der ein strenger Anhänger der Thiersch-Waldeyer'schen Epithelialtheorie war. Die Erklärung Cohnheim's, die er in bezug auf das Cancroid abgab, läßt sich durchaus nicht mit der allgemein anerkannten Epithelialtheorie in Einklang bringen.

Die Cancroide sind, nach Hauser, Carcinome, eine Auffassung, die, wie wir im Laufe dieser Abhandlung wiederholt erörtert haben, fast von allen Autoren geteilt wird; denn oft verursachen sie eine krebsige Infiltration der regionären Lymphdrüsen und in einzelnen Fällen machen sie, wie wir schon an einer anderen Stelle erwähnt haben, auch Metastasen (cfr. S. 350 Fußnote).

Dann wendet sich Hauser gegen die Behauptung Cohnheim's, daß beim Drüsenkrebs zuerst ein schon im embryonalen Leben angelegtes Adenom existiere. Hauser hält dies für unwahrscheinlich. Weshalb soll denn der embryonale Teil erhalten bleiben mitten in einem organischen Verbands, der den normalen Entwicklungsgang nimmt?

Es könnte, nach Hauser, bei überschüssigem Zellenmaterial höchstens ein Riesenwuchs der Drüsen, aber keine atypische Wucherung erfolgen.

Aber Cohnheim selbst hatte schon diesen Einwand zu entkräften gesucht (cfr. S. 342), indem er darauf hinwies, daß der Zeitpunkt der überschüssigen Produktion von Zellen in ein sehr frühes Stadium zurückverlegt werden muß, vielleicht in die Entwicklungs-

<sup>1)</sup> Descript. des malad. de la peau, 1814.

<sup>2)</sup> Dict. de Méd., 1828, Bd. 21.

<sup>3)</sup> Med. Chir. Transakt., Bd. 19, 1835.

<sup>4)</sup> Gaz. des hôpit., 1849, Nr. 75—78.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 88, 1882, S. 229. (Dasselbst auch Literaturangaben und historische Notizen.)

<sup>6)</sup> Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozeß und dessen Beziehungen zum Magencarcinom. Leipzig 1883.

<sup>7)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom des Magens etc. (l. c. S. 245.)

periode zwischen der vollendeten Differenzierung der Keimblätter und der fertigen Bildung der Anlage der einzelnen Organe, nur dadurch wäre das exzessive Wachstum eines der Gewebe zu erklären.

Die Narbenkrebsse gaben die Veranlassung für Hauser, noch weiterhin die Cohnheim'sche Theorie auf Grund der Epithelialtheorie zu bekämpfen, indem er darauf hinwies, daß auch das normale Drüsengewebe nach Abschluß der physiologischen Wachstumsperiode einer atypischen Wucherung fähig wäre, wie er es beim Vernarbungsprozeß des chronischen Magengeschwürs<sup>1)</sup> nachgewiesen zu haben glaubte. Bei diesem Prozeß können die Magendrüsen sogar bis in die Muscularis vordringen. Auch bei den Drüsen können sich, nach Hauser, ähnliche Prozesse entwickeln wie beim Cancroid der Haut im Sinne Cohnheim's. Der flache Magenkrebs müßte demnach ebenso wie das Ulcus rodens, nach Cohnheim, vom Krebs getrennt werden.

Cohnheim's Theorie trifft zwar, nach Hauser, für viele Fälle zu. z. B. kann ein Fibroadenom, das auf embryonaler Anlage beruht, später krebsig werden, aber verallgemeinern läßt sich die Cohnheim'sche Theorie nicht, besonders da in bezug auf das Carcinom die Epitheltheorie mit derselben nicht in Einklang gebracht werden kann.

Überall an Orten, wo kein Epithel vorhanden ist, kann die Krebsentwicklung nur von verirrtten Keimen ihren Ausgangspunkt nehmen im Thiersch'schen Sinne, wie z. B. bei den branchiogenen Carcinomen.

Es läßt sich nicht leugnen, daß die Cohnheim'sche Theorie trotz der Fülle von Beobachtungen, die ihre Richtigkeit zu beweisen schienen, doch auch eine Zahl wunder Punkte und Lücken aufweist, besonders in bezug auf die Aetiologie des Krebses.

Weshalb bleiben denn die embryonalen Keime so lange latent, welches ist denn die Ursache, daß diese Keime plötzlich unbeschränkt zu wuchern anfangen?

Cohnheim selbst glaubte auf eine gesteigerte Blutzufuhr (S. 345) die plötzliche Wucherung zurückführen zu müssen, aber viele Tumoren, wie z. B. das Cystosarkom der Sakralgegend, werden nach Ahlfeld und Winckel<sup>2)</sup> trotz der reichlichen Ernährung nie bösartig.

Ein zweiter wunder Punkt, über den Cohnheim selbst keine genügende Erklärung abgeben konnte, war das Wachstum der abgesprengten Keime. Nach Cohnheim (S. 346) wäre die Beschaffenheit der umgebenden Körpergewebe, und zwar die Einbuße der Widerstandsfähigkeit schuld an dem Wachstum der Geschwulst. Aber worin die Veränderung der anstoßenden Gewebe bestände, vermochte er nicht anzugeben.

Ein dritter Einwand besteht darin: Weshalb findet eine so schnelle und unregelmäßige Entwicklung aus embryonalen Keimen beim Carcinom statt, während die Entwicklung des Embryo langsam und methodisch vor sich geht? Cohnheim glaubt für diesen Umstand die verschiedenen Arten des Reizes verantwortlich machen zu müssen — aber diese Erklärung war eine nicht genügende.

<sup>1)</sup> l. c. S. 374.

<sup>2)</sup> Pathologie der weiblichen Sexualorgane, S. 166 und Archiv f. Gynäkologie, 1880, Bd. 16, S. 135.





**wähnt**, einer Umgebung gegenüber befinden, die ihnen nicht alle jene gegenseitigen Relationen bieten kann, die ein embryonales Gewebe notwendig hat, um eine normale Differenzierung einzugehen. Die embryonalen Zellen vermehren sich deshalb in ihren undifferenzierten Zellformen weiter und weiter, d. h. ihr Wachstum ist ein unbegrenztes, sie wuchern geschwulstartig!

Die wesentliche Ursache der Tumorbildung sieht Wilms also in dem Beiseiteschieben und der dadurch veranlaßten verspäteten Wucherung des Keimes, d. h. also in einer Art Keimausschaltung; einer Ausschaltung also aus dem Wachstum des normalen Zellverbandes.

Aber auch diese Theorie war nicht imstande, das schrankenlose Wachstum des Carcinoms zu erklären.

Trotzdem versuchte nun in Anlehnung an Cohnheim's Lehren eine Anzahl von Forschern, die vorhin erwähnten Lücken auszufüllen und die Mängel derselben zu beseitigen.

### Hugo Ribbert's Theorie.

Die Cohnheim'sche Theorie hatte von seiten der pathologischen Anatomen teilweise eine schroffe Ablehnung erhalten. v. Zenker erklärte z. B. auf der Naturforscherversammlung in Berlin 1886 diese Theorie in ihrer Allgemeinheit nicht nur als eine unerwiesene, sondern auch als unannehmbar, besonders im Hinblick auf die Carcinome. Daß Cohnheim's Theorie gerade in bezug auf die Genesis der Carcinome viele wunde Punkte und Lücken aufwies, darüber war auch Cohnheim selbst sich klar, und wie Weigert mitteilte, ist schließlich Cohnheim, wenn er auch selbst dies nicht öffentlich ansprach, von seinem schroffen Standpunkt betreffend die Geschwulstgenesis zurückgekommen.

Die Lücken, die die Cohnheim'sche Theorie in bezug auf die Aetiologie des Krebses aufwies, es handelt sich besonders, wie wir vorhin auseinandergesetzt haben, um eine Erklärung für das Wachstum der abgesprengten Keime, suchte nun Hugo Ribbert in einer Reihe von Abhandlungen<sup>1)</sup> auszufüllen.

Wenn sich aus totalen Abschnürungen Geschwülste entwickeln, so ist dies, nach Ribbert, nur durch die Vorstellung zu erklären, daß die Abtrennung nicht ganze Abschnitte betrifft, welche sämtliche Bestandteile des Organes in typischer Anordnung enthalten, sondern nur kleinere Teile, vor allem einzelne Zellen und Zellgruppen. Ribbert kommt zu dieser Erklärung auf Grund folgender Ueberlegungen:<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> a) Histogenese des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 135, S. 433 ff.); b) Münchener med. Wochenschr. 1894, S. 697; c) Histogenese und Wachstum des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 141, S. 153); d) Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Carcinoms (Zentr.-Bl. f. pathol. Anat., Bd. 5, S. 697); e) Ueber die Entstehung der Geschwülste (Deutsche med. Wochenschr., 1895, 1-4); f) Zur Entstehung der Geschwülste. (Ibidem 1896, 30); g) Das pathologische Wachstum der Gewebe. Bonn 1896; h) Ueber einen Fall von Lungencarcinom (Deutsche med. Wochenschr., 1896, 11); i) Ueber das Endothel in der pathol. Histologie (Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Ges. zu Zürich 1896); k) Ueber Rückbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste (Bibliotheca medica. 1897, C. Heft 9 (cfr. l. c. S. 299)); l) Die Entstehung des Carcinoms. Bonn 1905 (55 S.) (kurze Zusammenfassung der Ribbert'schen Anschauungen).

<sup>2)</sup> (cfr. unter Anmerk. 1 d).



verirrten Keime nicht mehr erforderlich, so können auch erst extrauterin abgetrennte Gewebsteile zu Geschwülsten heranwachsen!

Daß zahlreiche Geschwülste auf embryonale Entwicklungsstörungen zurückgeführt werden müssen, ist, wie wir oben erörtert haben, durch viele unzweifelhafte, gute Beobachtungen festgestellt.

Die Schwierigkeit aber, die sich aus der Cohnheim'schen Theorie für die Entstehung des Carcinoms, besonders für die Latenz der abgesprengten embryonalen Teile, ergibt, suchte Ribbert durch die Hypothese zu beseitigen, daß auch bei den extrauterin entstandenen Geschwülsten ein ähnlicher Vorgang sich abspiele, wie bei den aus embryonaler Keimversprengung entstandenen Tumoren. Ribbert nahm an, daß auch noch bei den Erwachsenen Zellen und Zellengruppen, die aus dem organischen Zusammenhang getrennt und ohne Unterbrechung ihrer Ernährung in günstige Verhältnisse versetzt würden, die in ihnen schlummernde Vermehrungsfähigkeit zur Geltung bringen und durch fortgesetztes Wachstum eine Geschwulst erzeugen können.

Daß aber auch die Zellen der Erwachsenen, selbst wenn das Wachstum der Organe beendet und durch die Spannung einer Vermehrung der Zellen vorgebeugt wird, noch wuchern können, weist Ribbert an zwei Prozessen — an der Regeneration und an der kompensatorischen Hypertrophie nach.

Bei diesen Prozessen dauert jedoch die Zellwucherung nur so lange, bis der vorher entstandene Defekt ausgeglichen wird und das Gleichgewicht der Gewebe wieder hergestellt ist.

Anders aber bei der Geschwulstbildung. Diese Zellen sind losgerissen vom organischen Verbands, gehorchen nicht seinen Gesetzen, beziehen nur die Nahrung vom Mutterboden und sind selbständige Gebilde geworden, sie gleichen, nach Ribbert, parasitären Lebewesen, die ihren eigenen Wachstumsbedingungen gehorchen und durch mechanischen Druck die Nachbarzellen zerstören.

Speziell für die Krebsbildung handelt es sich nun um die beiden Fragen, ob man Anhaltspunkte dafür hat, daß durch Absprengung epithelialer Zellen Carcinome entstehen können, und ob wir uns vorstellen und aus anatomischen Untersuchungen entnehmen können, daß bei der Bildung der Krebse Epithelverlagerungen eine Rolle spielen.

Beide Fragen können nun nach Ribbert bejaht werden.

Für die Beantwortung der ersten Frage führt Ribbert zwei Gruppen von Tatsachen als Beweis an.

Zunächst weist Ribbert auf die Beobachtungen hin, nach denen im Anschluß an die Exstirpation gutartiger, epithelialer Tumoren Carcinome entstehen.

Ribbert weist auf eine Arbeit von Pfannenstiel<sup>1)</sup> hin, in

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie, Bd. 28, Heft 2. Ich selbst hatte erst in jüngster Zeit Gelegenheit, einen ähnlichen Fall aus meiner Praxis zu beobachten. Bei einer 67-jährigen Frau wurde im Dezember 1902 ein ungeheures Ovarialkystom mittelst Laparatomie entfernt. Vor der Entfernung mußte der Tumor erst punktiert werden, dabei ergoß sich ein großer Teil des Inhalts in die Bauchhöhle. Die Wunde heilte per primam. Das Befinden der Patientin war 1½ Jahre ein ausgezeichnetes. Im Juli 1904 entwickelte sich dann an dem versenkten Stiel ein Carcinom, das schnell Metastasen im ganzen Abdomen hervorrief und innerhalb 6 Wochen zum Exitus führte. Ebenso sah ich vor 8 Jahren bei einem 25 Jahre alten Mädchen nach der Exstirpation einer Schleimbeutelcyste, deren Inhalt sich



tum des Bindegewebes, das sich subepithelial ausbreitet, und erst in weiterer Entfernung sich allmählich verliert, wird die Epitheldecke in die Höhe gehoben, aber meist nicht als Ganzes, sondern gewöhnlich so, daß die Papillen sich nach aufwärts verlängern, und daß demgemäß auch die Epithelleisten länger und gedehnt werden und schließlich ihre untersten Enden aus ihrer Verbindung abgelöst werden. Es finden, nach Ribbert, genau parallel nebeneinander verlaufende Wucherungen im Bindegewebe und Epithel statt!

Dann aber, als die Opposition gegen seine Lehre, wie wir bald sehen werden, immer mehr zunahm, zumal die Epithelialtheorie so fest begründet zu sein schien, daß man nicht an ihr zu rütteln wagte, warf Ribbert die Frage auf, ob, nachdem einmal die Epithelzapfen tief im veränderten Bindegewebe liegen, ihre völlige Trennung von dem Oberflächenepithel notwendig ist, damit sie in Wucherung geraten, oder, ob dann nicht vielleicht die Aufhebung der normalen Beziehungen zum Bindegewebe allein ausreicht, um eine Wucherung zu veranlassen!

Mit dieser Erklärung modifizierte also Ribbert schon seine zuerst aufgestellte Behauptung über die Art der Epithelialabtrennung.

Er ging dann in seinem Lehrbuche (S. 577) noch weiter, indem er die Behauptung aufstellte, daß der gesamte Epithelkörper, der über dem proliferierenden Bindegewebe liegt, durch dieses eine Lösung aus dem Verbande des Organismus erfährt. Durch die eingeschobene, neue Zellschicht werden Nerven und Gefäße vollständig geändert oder beseitigt. Trotzdem nun Ribbert den Anhängern der Epithelialtheorie und des kontinuierlichen Wachstums schließlich seine Hypothese mundgerecht zu machen suchte, bestand er doch auf seiner Lehre, daß das Primäre bei der Krebsbildung nicht in einer Veränderung des Epithels bestehe, sondern in einer Proliferation des Bindegewebes!

Cohnheim hatte keine Erklärung für die Art des Wachstums der abgesprengten Keime geben können, die Anhänger der Epithelialtheorie nahmen bekanntlich ein Tiefenwachstum der wuchernden Epidermisepithelien an. Ribbert hingegen lehrte, daß das Carcinom an das normale Epithel heranwachse, das in die carcinomatöse Wucherung hineinbezogen werde.

Anders konnte er ja das Wachstum auf Grund seiner Theorie, bei der die Bindegewebswucherung den primären Vorgang bildete, nicht erklären.

Ribbert suchte seine Behauptung von der Art des Wachstums des Carcinoms durch Studium der Hauptmasse des Tumors zu begründen; man hatte bisher bei der Histologie des Tumors sein Hauptaugenmerk auf die Randpartien gerichtet. Boll war, wie wir gesehen haben (cfr. S. 337), einer der ersten, der die Aufmerksamkeit auf das Studium der Randpartien einer Tumorbildung lenkte.

Nach Ribbert wird, wie wir oben erörtert haben, durch die Carcinomentwicklung die Epidermisdecke hochgehoben, beide Epithelarten lassen sich leicht unterscheiden. Ein Tiefenwachstum der Epidermis findet nach Ribbert unter keinen Umständen statt. Die subepithelial proliferierenden Epithelmassen können aber auch mit den Epidermisepithelien in Verbindung treten, dann sieht es so aus, als ob die Epidermisepithelien in die Tiefe gewuchert wären!

Diese Art des Wachstums glaubte Ribbert bei dem Platten-

epithelkrebs beobachtet zu haben; beim Schleimhautkrebs wird der Rand der Schleimhaut an der Grenze des Carcinoms durch eine submuköse Entwicklung des Tumors vorgedrängt. Das Carcinom wächst aus sich heraus und nach aufwärts, dringt in die Schleimhaut vor und verdrängt die Drüsen, während die Granulationsgeschwülste sich durch Wucherung der angrenzenden Teile vermehren!

Die Art des Wachstums kann man nun natürlich am besten bei den ersten Anfängen der Carcinombildung beobachten, doch sind derartige Untersuchungen naturgemäß mit großen Schwierigkeiten verknüpft, da man ja äußerst selten Gelegenheit hat, ein Carcinom im allerersten Beginn zu beobachten.

Ribbert hatte nun die Gelegenheit, ein beginnendes Schleimhautcarcinom des Magens im allerersten Stadium zu untersuchen<sup>1)</sup> und fand dabei folgende histologische Veränderungen:

Zunächst konstatierte er eine primäre Schleimhautverdickung oberhalb der Muscularis mucosae, dann beobachtete er eine unregelmäßige Zerlegung der Drüsen in größere und kleinere Teile, in Gruppen von Epithelien, die aus ihrem Zusammenhange getrennt in das Bindegewebe metastasiert wurden durch Vordringen des proliferierenden Bindegewebes.

In der Tiefe wachsen die Epithelien nun nach ihrem Typus weiter, die der äußeren Haut unter Alveolenbildung mit zentraler Verhornung, die der Schleimhaut drüsenähnlich.

Da nun zu der letzteren Wachstumsart Zeit gehört, so findet man, nach Ribbert, diese drüsenähnlichen Bildungen nur in den älteren Krestteilen und nicht an den Randpartien. Die älteren Teile des Tumors liegen nun der Schleimhaut am nächsten und können oft bis dicht an die noch erhaltenen Drüsenteile heransreichen, infolgedessen macht es oft den Eindruck, als sei der Tumor durch ein direktes Tiefenwachstum der letzteren entstanden.

Bisher hatten wir hauptsächlich die histogenetische Seite der Ribbert'schen Theorie erörtert!

Nun aber mußte Ribbert auch zu der eigentlichen Aetiologie der Carcinombildung, an der bisher fast alle Theorien gescheitert wären, Stellung nehmen! Die Lücke in der Cohnheim'schen Theorie, weshalb die embryonal verlagerten Keime so lange latent bleiben, hat Ribbert durch die Hypothese ausgefüllt, daß auch extrauterin verlagerte Keime zu Tumorbildung Veranlassung geben können, aber mit dieser Hypothese war noch nicht die eigentliche Ursache der plötzlichen, unbegrenzten Wucherung erklärt, ebensowenig die Tatsache, weshalb nicht jede Verlagerung von Keimen zu Geschwulstbildung führt; denn abgesprengte Knorpelinseln im Knochen, Nebennierenabschnitte an der Niere geben nicht immer Veranlassung zu einer Tumorbildung.

Nun hätte Ribbert, wie wir schon vorhin erörtert haben, zur Erklärung dieser Probleme darauf aufmerksam gemacht, daß normal die Zellen im Verbande unter einer Spannung stehen und den Gesetzen des Organismus gehorchen.

Wird diese Spannung beseitigt (durch Zerreißen etc.), dann tritt die bis dahin schlummernde Wachstumskraft wieder in Erscheinung. Die Aufhebung der Gewebsspannung löst eine Zellwucherung aus.

<sup>1)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie, 1894, Bd. 5 (Nr. 16).

Aber diese Aetiologie genügt noch nicht zur Erklärung der unbegrenzten Krebswucherung, und Ribbert glaubte nun, ähnlich wie Cohnheim, in der Art der Ernährung der abgesprengten Zellen eine Ursache für diese merkwürdige Wucherung zu erblicken. Trifft z. B. eine durch ein Trauma herbeigeführte, reichlichere Ernährung (Hyperämie und Gefäßneubildung) einen embryonal abgesprengten Keim, dann tritt eine lebhafte Wucherung desselben ein.

Auch die Gewebsmasse ist von Wichtigkeit. Je weniger sie ein in sich geschlossenes Ganzes darstellt, desto eher findet eine Proliferation statt. Rhabdomyome des Urogenitaltractus, abgesprengte Muskelelemente vermehren sich langsam, aber dauernd.

Von der größten Bedeutung für die Wucherung ist aber, nach Ribbert, die Adaptierung der abgesprengten Zellen an ihre Umgebung, wodurch eine bessere Ernährung derselben herbeigeführt wird.

Durch diese Adaptierung der Zellen findet gleichzeitig, nach Ribbert, eine Entdifferenzierung derselben statt; durch die Reduktion der Spezifität erlangen die Zellen eine größere Vermehrungsfähigkeit, aber Ribbert erklärt ausdrücklich, daß er mit dieser Deutung Hanseman's Theorie<sup>1)</sup> von der Anaplasie der Zellen nicht anerkenne; denn durch die Anaplasie allein werden die Zellen noch nicht maligner Natur.

Adaptieren sich die abgesprengten Zellen nicht, dann gehen sie zugrunde.

Während Ribbert zuerst behauptete,<sup>2)</sup> daß jegliche Verlagerung der Epithelien aus ihrem Verbands Ursache zu einem Carcinom werden kann, schränkte er späterhin<sup>3)</sup> die Hypothese soweit ein, daß die Epithelien in entzündlich verändertes Bindegewebe (wegen der besseren Ernährung) verlagert werden müssen, wenn sie Veranlassung zur Carcinombildung geben sollen, aber die Hauptsache bleibt für Ribbert stets die Loslösung der Epithelien aus dem organischen Verbands, denn einfach abgesprengte Epithelien mit Bindegewebe, die in normales Bindegewebe verlagert werden, entwickeln sich zu Cysten, Adenomen etc., aber nicht zu Carcinomen!

Die Entzündung des Bindegewebes ist also, nach Ribbert, das Primäre bei der Carcinombildung. Ein jeder Reiz, der das Bindegewebe trifft, ruft eine Wucherung desselben hervor,<sup>4)</sup> durch diese findet eine Trennung der Zellen aus dem normalen Verbands, und somit eine Entspannung statt.

Eine derartige Bindegewebswucherung ruft z. B. auch der Tuberkelbazillus hervor! Die alte Rokitansky'sche Lehre, daß Tuberkulose und Carcinom sich gegenseitig ausschließen,<sup>5)</sup> wurde durch viele einwandfreie Beobachtungen widerlegt.<sup>6)</sup>

Ribbert glaubte gerade in dem Zusammentreffen von Tuberkulose und Carcinom eine Stütze für seine Theorie zu finden. Eine durch den Tuberkelbazillus hervorgerufene entzündliche Bindegewebswucherung wirkt nun derartig, daß die Papillen und inter-

<sup>1)</sup> Wir kommen späterhin noch auf diese Frage zurück!

<sup>2)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie etc., 1894.

<sup>3)</sup> Bibliothec. med., 1897.

<sup>4)</sup> Das pathol. Wachstum. Bonn 1896.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 163.

<sup>6)</sup> Wir kommen auf das Verhältnis der Tuberkulose zum Carcinom noch an einer anderen Stelle im Zusammenhange zurück.

glandulären Septa zuerst verlängert werden, die Epithelien vermehren sich und bilden längere Leisten. Also, zuerst findet bei der Carcinombildung ein gemeinsames Wachstum der Epithelien und des Bindegewebes statt, dann wuchert das Bindegewebe in die Epithelien hinein und schnürt sie ab. Ribbert hielt die Tuberkulose sogar für ein auslösendes Moment der Carcinombildung.<sup>1)</sup> Als charakteristisch für die Tuberkulose hielt er hauptsächlich den Befund von Riesenzellen, die er nicht als Fremdkörperriesenzellen ansah, sondern als spezifische Bestandteile der tuberkulösen Affektion. Die von anderen Autoren behauptete biologische Veränderung der Epithelzellen, die uns bald beschäftigen soll, hielt Ribbert für einen Vorgang sekundärer Natur.



### Die Anhänger und Gegner der Ribbert'schen Theorie.

**Die vier Streitpunkte. Das Verhältnis des Bindegewebes zum Epithel. Die Alveolenlehre und ihre Beziehungen zur Ribbert'schen Theorie. Untersuchungen über den histologischen Beginn des Krebses. Das Plattenmodellverfahren. Die Verteidigung der Ribbert'schen Theorie durch Borst. Die Bedeutung der Riesenzellen. Borst's und Rindfleisch's ätiologische Theorien.**

Zunächst müssen wir bemerken, daß schon vor Ribbert, Carl Friedländer<sup>2)</sup> bei der Untersuchung von Lungen mit chronischer Pneumonie Abschnürungen des Epithels durch Wucherung des Bindegewebes und die Bildung epithelialer Schläuche und Kolben beobachtet hat. Aber Friedländer hielt diese Prozesse nicht für krebssiger Natur; denn diese Epithelabschnürungen fanden sich nur an den Bronchialästen höherer Ordnung, in denen die Knorpel fast ganz fehlten, nie im Hauptbronchus. Das Carcinom aber verbreitet sich vom Hauptbronchus nach den feineren Alveolen! Es handelt sich hier also um einen derjenigen Fälle, wo atypische Epithelwucherungen nachgewiesen werden konnten, die nicht krebssiger Natur waren. Wir müssen uns an dieser Stelle noch einmal ins Gedächtnis zurückrufen, daß, nach Thiersch und Waldeyer, das Carcinom durch eine atypische destruierende Wucherung epithelialer Zellen entsteht, welche gleichsam als Parenchymzellen in größeren und kleineren Haufen, Nestern und Strängen in einem entzündlich gereizten, weichen, zellen- und gefäßreichen bindegewebigen Stroma liegen. Die gesetzmäßige Harmonie der Gewebe wird zerstört. Das zellenreiche, nachgiebige bindegewebige Granulationsgewebe befindet sich besonders auch im Bereiche der peripheren Wachstumszone des Carcinoms, so daß das Vordringen der in lebhafter Wucherung begriffenen Epithelien in das granulierende Bindegewebe erleichtert wird.

Nur die selbständige, diskontinuierliche atypische Epithelwucherung, die destruierende und unaufhaltsame Wucherung eines vom Mutterboden losgelösten versprengten Epithels — einer Epithelmetastase — ist das lokale Kriterium des Carcinoms!

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1894, Nr. 17. (Ribbert beruft sich auf Nägeli (Virchow's Archiv, Bd. 148), der nachgewiesen hatte, daß der Tuberkelbazillus eine Bindegewebswucherung hervor-

<sup>2)</sup> Experimentaluntersucht (Virchow's

! Lungenschwind-



Diese Thiersch-Waldeyer'sche Lehre hatte nun durch die Untersuchungen Friedländer's eine Einschränkung erfahren, durch den Beweis, daß man nicht jede atypische Epithelwucherung als Carcinom ansehen könne. Allerdings hatte man bisher die Frage offen gelassen, ob die primären Veränderungen zuerst im Epithel oder im Bindegewebe auftreten, man hatte sich bisher nur gegen die Annahme gestraut, daß die Epithelzellen durch Metaplasie sich aus den Bindegewebszellen entwickeln können. Aber darüber war man sich einig, daß das Wachstum des Krebses von der Oberfläche nach der Tiefe gerichtet wäre.

Durch die Ribbert'sche Theorie jedoch wurde dem Bindegewebe die Hauptrolle zugeteilt, während die Veränderung des Epithels nur sekundärer Natur wäre, und durch die Lehre, daß das Carcinom aus sich herauswache, d. h. aus der Tiefe nach der Oberfläche, wurde die Thiersch-Waldeyer'sche Theorie umgestoßen.

Die Ribbert'sche Lehre gab zu heftigen Polemiken Veranlassung.

Dabei handelte es sich also um die Aufklärung folgender Punkte:

1. Findet bei der Carcinombildung zuerst eine epitheliale oder subepitheliale Wucherung statt?
2. Findet beim Carcinom ein Tiefen- oder Höhenwachstum statt?
3. Wächst das Carcinom aus sich heraus oder durch Transformation der angrenzenden Gewebe und endlich
4. entwickelt sich das Carcinom unizentrisch oder pluri-zentrisch?

Wir sehen, wie das ganze Krebsproblem wiederum von pathologisch-anatomischer Seite auf den histogenetischen Standpunkt gestellt wurde, und wie die Forschung nach der eigentlichen Aetiologie wieder in den Hintergrund gedrängt wurde. Jedenfalls handelt es sich nun darum, zunächst diese vier strittigen Punkte klarzulegen, und die Ansichten und Beweise der einzelnen Autoren kritisch zu sichten, um festzustellen, ob Ribbert's oder Waldeyer's Lehren die richtigen sind.

Für Ribbert trat zunächst Pfannenstiel<sup>1)</sup> ein, der, wie wir oben erwähnt haben (cfr. S. 379), im Anschluß an eine Exstirpation gutartiger Tumoren infolge von Verlagerung von Epithel Carcinome aus der Operationsnarbe hat entstehen sehen.

Ribbert's Ansichten wurden dann durch zwei Arbeiten aus dem Züricher pathologischen Institut bestätigt. Markwalder<sup>2)</sup> und Bachmann<sup>3)</sup> gelangten zu dem Schluß, daß das Wachstum der Mammacarcinome nicht, wie Waldeyer und seine Anhänger angenommen hatten, auf einer konsekutiven Umwandlung von Drüsenepithel in Carcinomepithel an der Randpartie der Geschwulst beruhe, sondern in einem unbeschränkten Auswachsen des Krebsepithels vom Orte der Entstehung aus. Die Verbreitung der Krebsstränge geschieht nach diesen Autoren auf dem Wege der Lymphbahnen. Die im Bereich des Krebsgewebes sich befindenden normalen Drüsenbläschen werden durch das heranwachsende, neugebildete Gewebe verdrängt, sie atrophieren und gehen schließlich zugrunde.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Geburtshilfe, Bd. 28, Heft 2.

<sup>2)</sup> Ueber die Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms. I.-D. Zürich 1895.

<sup>3)</sup> Das Wachstum des Strumacarcinoms. I.-D. Zürich 1897.



und die noch immer eine Zukunft und Berechtigung hätte, bekämpft Borrmann, soweit sie das Wachstum des Krebses betrifft.

Cohnheim vertrat, wie wir gesehen haben, die Anschauung, daß der Tumor durch Umbildung der Nachbargewebe in Krebsmassen, weiter wächst. Das ist nun, nach Borrmann, nicht richtig. Um seine Theorie mit der Epithelialtheorie in Einklang zu bringen, hatte Cohnheim bekanntlich gelehrt, daß zuerst die Zellschläuche des schon embryonal angelegten Adenoms vorhanden sind, aus denen dann erst das Carcinom sich entwickelt. Diese Zellschläuche stehen von vornherein mit den normalen Drüenschläuchen und Acinis in Verbindung. Die Krebszüge gehen, nach Cohnheim, kontinuierlich in die Drüsen über, und das Carcinom wachse am Rande immer wieder von neuem!

Borrmann sieht die ganze Theorie von den präexistierenden Adenomen als eine unglückliche Idee Cohnheim's an, der durch die Waldeyer'schen Befunde, die, nach Borrmann, nicht richtig sind, einer Selbsttäuschung unterworfen gewesen sei.

Daß eine solche Transformation von normalem Gewebe in Krebsgewebe nicht stattfindet, konnte Borrmann direkt durch seine Präparate nachweisen. Die Tumorzellen wachsen z. B. in den Gefäßen und Saftkanälen an der Wand, während das Endothel der Kanäle darunter oft ganz erhalten ist. Durch diese Art des Wachstums wird auch die Röhrenform erklärlich, deren Deutung bisher unklar war.

So sehr Borrmann in allen strittigen Punkten Ribbert's Lehre zu verteidigen und zu stützen sich bemühte, in bezug auf die Rolle, die das Bindegewebe bei der Genese des Carcinoms spielt, konnte er Ribbert nicht ganz zustimmen. Während Ribbert dem Bindegewebe eine aktive Tätigkeit zuschreibt, glaubt Borrmann diese Rolle den Epithelien zuschreiben zu müssen, das Bindegewebe wäre nur passiv mitbeteiligt, es kann aber mitbestimmend sein für die Morphologie des Krebses. Nicht die Epithelien als solche, sondern der Wachstumsmodus ist für die Morphologie des Krebses maßgebend.

In einer späteren Arbeit legte Borrmann aber doch auch dem Bindegewebe eine wichtige Rolle bei. Denn niemals entsteht, nach Borrmann, ein Carcinom auf unverändertem bindegewebigem Boden, immer fand er einerseits eine kollagene Degeneration des Cutisgewebes, andererseits eine besonders um die Epitheleinsenkungen, die Talgdrüsen und namentlich deren Ausführungsgänge lokalisierte Entzündung des subepithelialen Gewebes. Immer geht der Krebsentwicklung eine Erhebung der Oberfläche vorher, die durch den Entzündungsprozeß bedingt ist und dadurch bewiesen werden kann, daß sich eine deutliche Erhebung des Hautniveaus über einer durch die Schweißdrüsenreihe gezogen gedachten Linie zeigt.<sup>1)</sup>

Ribbert's Lehre, daß das Carcinom aus sich herauswachse, hat auch eine Unterstützung durch die jüngsten Forschungen von Feinberg und Armand erfahren.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 2, Heft 1 und 2. Borrmann zieht als erster Autor zum Beweis hierfür das Verhalten der elastischen Fasern an. Die Orceinfärbung derselben ergibt, daß die Hauterhebungen immer durch vorhergehende primäre Verlängerung der Papillen und interpapillaren Zapfen, sowie auch durch die Verdickung des Oberflächenepithels bedingt wird.



ein aktives, geschlossenes und kontinuierliches Einwachsen der Keimschicht der Epidermis in das darunter gelegene Bindegewebe vor-  
kommt, wenn auch zugegeben werden darf, daß infolge starker ent-  
zündlicher Bindegewebswucherungen nicht selten Epithelien abgeschnürt  
und verlagert werden und für sich selbständig weiter wachsen.

Die Initiative bei dem ganzen Prozeß liegt, nach Borst,  
aber wohl sicher auf seiten des Epithels!

Die vorhandene Bindegewebswucherung kann die Wucherungs-  
vorgänge des Epithels komplizierter gestalten, ohne daß sie aber  
wahrscheinlich eine direkte ursächliche Bedeutung für das Zustandekommen der Epithelwucherung überhaupt hätte.

Hingegen bestätigt auch Borst die Ribbert'schen Befunde,  
daß das Wachstum des Krebses nicht durch Umwandlung der Nach-  
bargewebe in Krebsmassen stattfindet, sondern daß der Tumor aus  
sich herauswachse; denn sonst müßten ja die Carcinomgeschwüre sich  
mehr und mehr in die Fläche verbreiten, was nicht der Fall ist.  
Der Tumor wächst durch Teilung und Vermehrung seiner Parenchym-  
zellen und durch aktives Vorwärtsdringen und passives Verschleppt-  
werden der letzteren in die Umgebung und nach entfernter gelegenen  
Körperteilen!<sup>1)</sup>

Die ganze Frage über die Entstehung des Krebses wurde wieder-  
um von den pathologischen Anatomen auf das histologische Gebiet  
hinübergeführt. Die Aetiologie spielte in dem nunmehr sich ent-  
spinnenden Streite keine Rolle mehr, die Gemüter platzten scharf  
aufeinander, seitdem Ribbert die alte von Waldeyer, Thiersch  
u. a. begründete Lehre von der Art des Wachstums umzustößen ge-  
wagt hatte.

Virchow hatte gelehrt,<sup>2)</sup> daß das Wachstum des Krebses nicht  
von innen heraus stattfindet, sondern daß akzessorische Knoten ent-  
stehen, welche sich mit dem Mutterboden nachträglich vereinigen.  
Der akzessorische Knoten unterscheidet sich von dem disseminierten  
und metastatischen, nach Virchow, nur durch die geringere Entfernung  
von Primärherd.

Die Skala der Bösartigkeit hängt, nach Virchow, davon ab,  
ob eine Geschwulst mehr akzessorische oder metastatische Herde  
erzeugt.

Virchow<sup>3)</sup> glaubte also, daß das Carcinom aus einer größeren  
Summe von miliaren, oder größeren Einzelherden sich aufbaue, und  
diese Ansicht war bisher die allein maßgebende gewesen.

Ribbert's Lehre von der unizentrischen Entstehung des  
Krebses, von der aktiven Rolle, die das Bindegewebe in der Aetiologie  
des Krebses spiele — allerdings nicht in dem Virchow'schen Sinn,  
daß aus dem Bindegewebe Epithelzellen sich bilden — hatte bei den  
Anhängern der Epithelialtheorie einen Sturm von Opposition erregt.

Einer der schärfsten Gegner der Ribbert'schen Theorie war  
G. Hauser. Schon in seiner Monographie: Das Zylinderepithel-

<sup>1)</sup> Noch in jüngster Zeit verteidigte Ribbert seine Anschauung, daß der Krebs  
aus sich herauswächst, und daß die biologische Veränderung des Epithels erst ein  
sekundärer Vorgang sei. (Cfr. H. Ribbert: Ueber den Pagetkrebs: Deutsche med.  
Wochenschrift, 1906, Nr. 31.)

<sup>2)</sup> Cellularpathologie, 1858, S. 405.

<sup>3)</sup> Cfr. auch Virchow's Archiv, Bd. 111, p. 21.

deren Anwesenheit bisher jeder Forscher bestätigt hatte, mitten in das Bindegewebe hinein, wenn man bisher ein von der Oberfläche ausgehendes kontinuierliches Tiefenwachstum als die allein richtige Wachstumsart annahm?

Die Virchow'sche Lehre widersprach also anscheinend der Theorie von dem Tiefenwachstum des Krebses und war sehr geeignet, die Ribbert'sche Theorie zu stützen. Allein schon Thiersch<sup>1)</sup> war der Ansicht, daß der Abschluß dieser Alveolen nur ein scheinbarer wäre.

Auch Hauser<sup>2)</sup> erklärte, daß die Virchow'sche Ansicht nicht richtig ist. Die epithelialen Wucherungen liegen nicht in allseitig abgeschlossenen Hohlräumen, sondern vielmehr in einem das ganze Gewebe durchsetzenden, anastomosierenden Kanalsystem, welches zum Teil durch die normalen Lymphbahnen, oder durch die Bindegewebspalträume präformiert ist, zum Teil durch die das Bindegewebe auseinanderdrängenden Krebskörper erst neu gebildet wird.

Die Alveolen sind, nach Hauser, nichts als der Ausdruck von optischen Durchschnitten durch die einzelnen Verzweigungen dieses Kanalsystems bzw. der sie ausfüllenden epithelialen Wucherung.

„Die sämtlichen das Gewebe durchsetzenden Wucherungen bilden, nach Hauser, ein reich verzweigtes vielfach anastomosierendes und mit zahlreichen blind endigenden Ausläufern versehenes, aus lumenhaltigen Epithelschläuchen bestehendes Netzwerk bzw. Kanalsystem, welches mit den entarteten Drüsen in kontinuierlichem Zusammenhang steht und daher bei nicht ulcerierten Krebsen nach der Schleimhautoberfläche ebenso viele Ausführungsgänge besitzt, als die Anzahl noch erhaltener entarteter Drüsen beträgt, von welchen die ganze krebsige Wucherung ihren Ursprung genommen hat.“

In diesem unwiderleglich nachgewiesenen kontinuierlichen Zusammenhang der epithelialen Wucherungen mit den Schleimhautdrüsen erblickt Hauser den stringentesten Beweis für den epithelialen Ursprung und das Tiefenwachstum des Krebses!

Die im Bindegewebe vorgefundenen isolierten Krebskörper können, nach Hauser, nur auf metastatischem Wege dahin gekommen sein; denn sie sind stets scharf gegen das umgebende Bindegewebe abgegrenzt.

Noch heute ist man sich nicht darüber einig, was man eigentlich unter einer Alveole versteht, und unter welchen Einflüssen dieselbe sich bildet. Klebs<sup>3)</sup> hält an der Alveole im Virchow'schen Sinn, also an dem diskontinuierlichen Wachstum des Epithels fest. Histologisch beginnt das Carcinom erst mit einer Metastase der Epithelien!

Wie wir gesehen haben, spielten die Epithelmetastasen (Absprengung) in der Ribbert'schen Theorie zuerst eine große Rolle, späterhin gab Ribbert allerdings einen Zusammenhang mit dem alten Epithel zu, aber nur in der Art, daß die subepithelialen Krebsalveolen und Stränge, welche sich bereits in der Tiefe des Gewebes verbreitet haben, sich mit den Leisten der normalen Epithelien so vereinigen, daß es den Anschein erweckt, als sei von ihnen ein Tiefen-

<sup>1)</sup> Der Epithelialkrebs, S. 60.

<sup>2)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom etc., S. 66.

<sup>3)</sup> Allgem. Pathologie, 1889, S. 75.

wachstum ausgegangen. Die Autoren, die ein Tiefenwachstum verteidigten, fassen diesen Prozeß aber in einem falschen Sinne auf. Ribbert wollte bei einem Rectumcarcinom direkt beobachtet haben, daß die gewucherten Zylinderepithelschläuche von unten herauf die bedeckende Epidermis der Analhaut zerstörten.

In jüngster Zeit konnte auch Walter Petersen<sup>1)</sup> mittelst der plastischen Rekonstruktion nach dem Born'schen Plattenverfahren<sup>2)</sup> den Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel nachweisen.

Orth<sup>3)</sup> hält zum Begriff „Alveole“ die Abgeschlossenheit nicht für notwendig, während Unna<sup>4)</sup> die Alveole als abgeschlossenen Hohlraum charakterisiert.

Die alveoläre Struktur des Krebses stammt, nach diesem Autor, aus der Zeit der Zupf- und der Pinselpräparate, während man bei der jetzigen Präpariermethode (Serienschnitte!) Alveolen, d. h., abgetrennte isolierte Krebsnester, als Grundtypus der Geschwulst sehr selten findet.

Petersen unterscheidet Carcinome mit kontinuierlichem Wachstum, die er als retikuläre Carcinome bezeichnet, aber auch solche mit ausgesprochen alveolärem Typus, bei denen ein ungleichmäßiges, von vielen zerstreuten Punkten der Neubildung ausgehendes Wachstum stattfindet.

Den Begriff Alveole faßt Petersen im alten Sinn als eine abgeschlossene Bindegewebslücke auf.

Die Alveolenbildung konnte also weder für noch gegen die Ribbert'sche Theorie verwertet werden.

Hauser wurde in der Bekämpfung der Ribbert'schen Lehren von einer großen Zahl von Forschern unterstützt.

Während Hauser sich aber hauptsächlich auf frühere Studien stützte, waren andere Forscher in der Lage, auf Grund neuer Untersuchungen gegen Ribbert aufzutreten.

Neben Hauser war einer der heftigsten Gegner der Ribbert'schen Theorie A. Notthafft.<sup>5)</sup> Ribbert hatte als Beweis für die Abschnürung der Epithelien aus dem normalen Muttergewebe angeführt die Gegenwart einer jungen Proliferationsschicht im Bindegewebe unterhalb des Epithels bei ganz jungen Carcinomen und Eindringen dieser Schicht zwischen die einzelnen Epithelien.

Nach Notthafft fehlt nun bei vielen Carcinomen diese Wucherung des Bindegewebes.

In der Bindegewebswucherung glaubte Notthafft, ebenso wie viele andere Autoren eher eine Schutzvorrichtung des Körpers gegen den eindringenden Feind, als einen primären aktiven Vorgang zu erblicken, der zum Beginn der Krebsbildung führe.

<sup>1)</sup> Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 32, 1902, S. 543—654 und Bd. 34, S. 682—702.

<sup>2)</sup> Böhm-Oppel: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. Das Verfahren besteht in Anfertigung von Serienschnitten des Tumors, Aufzeichnung aller epithelialen Elemente bei einer bestimmten Vergrößerung, Aufklebung auf Wachstafeln, die dann ausgeschnitten werden; dabei müssen solche Epithelhaufen, welche zunächst keinen Zusammenhang mit den übrigen zeigen, durch provisorische Wachsbrücken festgehalten werden, dann findet eine Zusammensetzung der Wachstafeln der Reihe nach statt. Die Dicke der Modelle muß der Vergrößerung entsprechend sein.

<sup>3)</sup> Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellschaft, III, p. 62.

<sup>4)</sup> Histopathologie der Hautkrankheiten, p. 674.

<sup>5)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 54, 1895, p. 555 ff.

Ein fernerer Beweis gegen die Ribbert'sche Theorie ist, nach Notthafft, die Tatsache, daß die Bindegewebswucherung gerade immer nur so weit reicht als die Epithelwucherung. Da, nach Ribbert, nun das Bindegewebe die Hauptursache sei, so müßte es über die Grenze des Carcinoms wuchern, das ist aber nicht der Fall, es ist daher die Bindegewebswucherung abhängig von der Epithelwucherung.

Das Verhältnis des Epithels zu dem darunter liegenden Bindegewebe hatte auch schon vor Ribbert viele Forscher beschäftigt. Die Frage: „Hat das Epithel oder das Bindegewebe eine führende Rolle bei der Krebsbildung“ hatte schon Thiersch berührt. Auspitz<sup>1)</sup> hatte dann zuerst die aktive Rolle des Epithels bei Bildung von Papillarkörpern beschrieben, dann hatte Hanau<sup>2)</sup> durch seine erfolgreichen Impfungen, auf die wir noch zurückkommen werden, die Bedeutung des Epithels für die Krebsbildung bewiesen. Auch A. Steiner<sup>3)</sup> hat den formativen Einfluß des Epithels auf das biologisch tiefer stehende Bindegewebe nachgewiesen durch die Beobachtung, daß in ulcerösen Hohlräumen auf der Binnenfläche unter dem eingewucherten, sie auskleidenden Epithel die Bildung von Papillarkörpern möglich ist. Durch den Einfluß des darüber gewucherten Epithels kann, nach Steiner, eine bindegewebige, d. h. granulationsgewebige Schicht zur Bildung eines Papillarkörpers, event. sogar eines hyperblastischen, ja sogar eines papillomatösen Körpers veranlaßt werden.

Alle diese Beobachtungen zeigten, daß das Epithel bei der Krebsbildung in vielen Fällen eine aktive Rolle spielt, und daß die Ribbert'sche Theorie in ihrer Verallgemeinerung nicht existenzberechtigt ist.

Schon Perewerseff<sup>4)</sup> hatte bei der Entstehung des Magen-carcinoms auf das Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe hingewiesen und sowohl eine Hypertrophie des Epithels als auch eine solche des Bindegewebes beobachtet, doch hielt er letztere nur für eine Folge des ersten Prozesses.

Auch Birch-Hirschfeld<sup>5)</sup> wendet sich gegen die Ribbert'schen Lehren; denn, wenn Ribbert's Theorie richtig wäre, dann würde ja jede atypische Epithelwucherung an der Grenze von Granulationsgewebe ein beginnendes Carcinom darstellen, wenn die Isolierung von Epithelien an sich zur Krebsbildung ausreichte.

Birch-Hirschfeld verteidigt auch das direkte Tiefenwachstum des Carcinoms ohne vorausgegangene Metastasierung des Epithels. Eine zellige Infiltration im Bindegewebe an der Grenze sich entwickelnder Krebse ist auch nicht immer nachweisbar, wohl aber der Zusammenhang der in die subepithelialen Gewebe hineinsprossenden Krebszapfen mit Drüsenschläuchen und interpapillären Zellkörpern

<sup>1)</sup> System der Hautkrankheiten. Wien 1881. S. 145.

<sup>2)</sup> Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. VII, S. 321.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 149, S. 307. (Aus der Hanau'schen Klinik: Neun Beispiele für den formativen Einfluß des Epithels auf das Bindegewebe. Entstehung papillärer Bildungen auf wunden Flächen unter dem Einfluß darüber gewucherten, von normal papillenführender Oberfläche stammenden oder papillomatösen Epithels (drei Fälle).)

<sup>4)</sup> Recherches sur l'origine et la propagation du carcinome épithélial de l'estomac.: Journ. de l'Anatomie, 1874, T. X, p. 337.

<sup>5)</sup> Lehrbuch der pathol. Anatomie. Leipzig 1896. Bd. I, S. 274.



direkt erkennbar. Dieselbe Anschauung vertraten auch E. Ziegler<sup>1)</sup> und H. Schmaus.<sup>2)</sup>

Ribbert's Lehre, daß das Carcinom aus sich herauswachse, wurde auch von Zahn<sup>3)</sup> angegriffen, der sich auf den Virchow'schen Standpunkt (cfr. S. 389) stellte, indem er behauptete, daß das Wachstum des Carcinoms nach der Peripherie hin nicht nur durch eine Vermehrung der Geschwulstzellen stattfindet, sondern auch durch eine krebsige Entartung des bis dahin normalen Epithels.

Um nun unterscheiden zu können, ob eine sekundäre Verwachsung von krebsigen Wucherungen mit dem normalen Epithel, oder eine fortschreitende, krebsige Entartung vorliegt, hielt Lubarsch<sup>4)</sup> die Untersuchung, ob das normale Epithel unmittelbar an die Krebsentwicklung angrenzt, oder ob ein allmählicher Uebergang stattfindet, von großer Wichtigkeit. Nur in letzterem Falle könnte man, nach Lubarsch, von einer krebsigen Entartung ursprünglich normalen Epithels sprechen.

Untersuchungen nach dieser Richtung hin hatte W. Liebert<sup>5)</sup> angestellt, der zu folgendem Resultat kam:

1. Sekundäre Verschmelzungen von Carcinom mit normalem Deck- und Drüsenepithel kommen am Rande der Tumoren häufiger vor als man bisher angenommen hat.
2. Bei peripherem Wachstum des Carcinoms spielt das Höhenwachstum — die sekundäre Vereinigung der Carcinomzapfen mit gesundem Epithel und darauf folgender Zerstörung desselben — eine große Rolle.

Eine eigenartige Auffassung von dem Verhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe und der Bedeutung des letzteren für die Krebsbildung hatten die französischen Forscher.

Nach Fabre Domergue<sup>6)</sup> findet das Wachstum des Krebses auf verschiedene Arten statt. Zunächst unterscheidet er eine „Propagation par transformation“, indem er die Ansicht vertritt, daß gesundes Gewebe in krebsiges sich umwandeln kann, eine Theorie, die bekanntlich Cohnheim vertrat und Ribbert bekämpfte. Ein anderer Weg des Wachstums ist die „Propagation par irruption“. Diese Theorie entspricht der Ribbert'schen Lehre, von dem unizentrischen aus sich herauswachsenden Tumor: denn Domergue erklärt diesen Wachstumsmodus durch Proliferation der eigenen Tumorzellen, die die gesunden Zellen verdrängen und sie zur Atrophie bringen, ohne sie umzuwandeln. Dann unterscheidet aber Domergue eine „Propagation par prolifération conjonctive préparatoire“, d. h. die beweglichen Bindegewebszellen des benachbarten Tumors zerstören die gesunden Zellen und bilden eine Entzündungszone, in welche später die Tumorelemente eindringen.

Während die Gegner Ribbert's die Bindegewebswucherung als eine Abwehrmaßregel des Organismus ansahen, gleichsam als einen Schutzwall (Notthafft cfr. S. 393), betrachteten die französischen

<sup>1)</sup> Lehrbuch der allg. und spez. pathol. Anatomie. Jena 1898. 9. Aufl., Bd. I, S. 383 ff. und 466.

<sup>2)</sup> Grundriß der pathol. Anatomie. Wiesbaden. 4. Aufl., S. 184.

<sup>3)</sup> Deutsche Chirurgie. Allgemeine Geschwulstlehre. Stuttgart 1896. Lieferung 22.

<sup>4)</sup> Lubarsch und Ostertag: Ergebnisse d. allgem. Pathologie, Jahrg. II, 1895.

<sup>5)</sup> Beiträge zur klin. Chirurgie, 1900, Bd. 29, S. 35.

<sup>6)</sup> l. c. S. 376.

Forscher die Bindegewebsaffektion als einen Vorposten des Carcinoms. In dieser Beziehung nähern sich die französischen Autoren <sup>1)</sup> wieder der Ribbert'schen Theorie.

Das Wachstum „par transformation“ war zuerst von Cornil <sup>2)</sup> im Jahre 1865 beschrieben worden, der alle Stadien der Umwandlung der Drüsenschläuche der Magenschleimhaut in Tumormasse beobachtet haben wollte.

Diese Art des Wachstums wurde in Frankreich 20 Jahre lang als maßgebend anerkannt. Dann aber verlegten Hermann und Lesur <sup>3)</sup> beim Mammacarcinom den Beginn des Prozesses in das Innere der Acini. Die Epithelien durchbrechen die Wand der Acini und wuchern in das Stroma und zwar dorthin, wo der geringste Widerstand vorhanden ist.

Domergue nun behauptete, daß das Wachstum des Tumors „par transformation“ nur beim Primärtumor vorkomme, während die Metastase „par irruption“ sich weiter verbreitete.

Dieselbe Ansicht vertrat auch schon vor Domergue — Cristiani <sup>4)</sup>

Für die Beurteilung aller eben erörterten Streitfragen war es von größter Wichtigkeit, das Carcinom in seinen allerersten Anfängen zu studieren. Nun war und ist dies keine leichte Aufgabe. Die meisten, angeblich in den allerersten Stadien untersuchten Krebse zeigten fast alle schon ein vorgeschrittenes Stadium, andererseits ist man bei der Auffindung einzelner verdächtiger Zellen seiner Diagnose nicht sicher, ob man es mit einem beginnenden Krebs zu tun hat. An mannigfachen Untersuchungen hat es in dieser Beziehung nicht gefehlt.

Schon in früheren Zeiten bemühte man sich, den ersten Beginn der Krebsbildung nicht nur klinisch, sondern auch anatomisch resp. histologisch festzustellen. So schilderte z. B. Montgomery <sup>5)</sup> den Anfang des Uteruskrebses. Klinisch hielt er lancinierende Schmerzen im Kreuz bis in die Kniee und einen Fluor für charakteristisch, anatomisch die Anschwellung der Ovula Nabothi, welche sich wie Schrotkörner anfühlen.

Als man dann sich immer mehr und mehr des Mikroskops zur Untersuchung bediente, bemühte man sich auch, den allerersten Anfang des Krebses histologisch zu erkennen.

So beschrieb z. B. Förster <sup>6)</sup> als ersten Beginn des Carcinoms das Auftreten von „freien Kernen“, wobei er schon die Beobachtung machte, daß die Zellen der normalen Gewebe sich nicht bei der Bildung der carcinomatösen Kerne und Zellen beteiligen, sondern durch das Wachstum des Carcinoms zur Atrophie gebracht werden.

<sup>1)</sup> Quenu et Mayor: De l'artérite chronique dans le cancer (Revue de Chirurgie, 1881, p. 986). Francotte et de Rechter: Recherches expérimentales sur le cancérisme (Bullet. de l'acad. de médecine de Belgique, 1892 und: Contribution aux altérations des nerfs dans les tumeurs carcinomateuses: Annales de la Soc. méd. chirurg. du Brabant, 1895).

<sup>2)</sup> Journ. de l'Anatomie, 1865.

<sup>3)</sup> Contribution à l'Anatomie des épithéliomas de la mamelle (Journ. de l'Anatomie, 1885, T. XXI).

<sup>4)</sup> Recherches sur les tumeurs malignes des muscles striés (Arch. de Physiologie, 1887, p. 107).

<sup>5)</sup> Dubliner Journal, 1842.

<sup>6)</sup> Illustrierte med. Zeitung, 1853, II, 12 und III, 2.

Also, schon hier finden wir das unizentrische Wachstum des Krebses, wie es späterhin Ribbert lehrte, beschrieben. Nur wußte man damals noch nicht, auf welche Weise sich aus diesen freien Kernen Zellen entwickelten.

Man beobachtete nur, daß aus dem Kern selbst sich oft ein Bläschen bildete. Man war auch in der histologischen Technik damals noch im allerersten Beginn; denn als einziges chemisches Reagens kannte man zu dieser Zeit eigentlich nur die Essigsäure. Wir haben dann vorhin auseinandergesetzt, wie Virchow, Waldeyer und seine Schüler das multizentrische Entstehen und Wachsen des Carcinoms lehrten, eine Lehre, die auch Hauser verteidigte, indem er behauptete, daß der erste Beginn des Krebses sich aus multiplen, dicht gedrängt liegenden, mikroskopischen Erkrankungsherden, zwischen denen noch normale Drüsen liegen, entwickle.

Genauer verfolgt haben diesen Vorgang beim Magencarcinom außer Hauser besonders Zahn,<sup>1)</sup> Israel,<sup>2)</sup> Lubarsch<sup>3)</sup> u. a.

Nach diesen Autoren beginnt das Carcinom am Fundus zunächst mit der Umwandlung einiger Epithelzellen einer Magendrüse, die in drüsenartigen Zellsträngen aktiv in die Submucosa hineinwuchern, die Muscularis mucosae durchsetzen und sich verzweigend weiter wuchern, bis sie in die Lymphbahnen einbrechen und zu Metastasenbildungen Veranlassung geben. Allmählich nun verändern sich auch die angrenzenden Magendrüsen in ähnlicher Weise. Es entsteht also das Carcinom nach diesen Autoren multizentrisch.

Nun kam Ribbert mit seiner Lehre von dem unizentrischen Entstehen und Wachstum des Krebses, eine Lehre, die, wie wir gesehen haben, schon in den ersten Anfängen der mikroskopischen Periode aufgestellt worden war, die aber jetzt eine wahre Hochflut von Schriften für und gegen diese Theorie zur Folge hatte.

Schon vor Ribbert's Theorie suchte man an ganz jungen Carcinomen die Frage zu entscheiden, ob bei der Krebsentwicklung zuerst das Bindegewebe oder das Epithel erkrankte. Im allgemeinen verlegte man die primäre Erkrankung in das Bindegewebe. So beschrieb z. B. H. Bindeman<sup>4)</sup> ein haselnußgroßes Carcinom des Pylorus von der Mucosa ausgehend mit feinen Lymphdrüsen in der Umgebung und von alveolärem Bau. Zu gleicher Zeit bestand aber auch eine polypöse Wucherung der Magenschleimhaut, die sich in ihrer ganzen Ausdehnung in einem Reizzustande befand. Bindemann steht nicht an, diese proliferierende Gastritis als das Primäre bei der Krebsentwicklung anzusprechen.

Auch J. E. Alberts<sup>5)</sup> sieht als ersten Beginn des Krebses eine chronische Entzündung des Bindegewebes der Cutis an, eine einfache „Pachydermia verrucosa“. Erfolgt keine Rückbildung, dann entstehen auch Sekretionsanomalien und andere Veränderungen des Epithels, z. B. eine massenhafte Epithelbildung mit vollkommener und unvollkommener Verhornung und mit bleibender Unreife des Hautepithels. Sobald aber, sagt Alberts, die Tendenz des Epithels

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 117.

<sup>2)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1890.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 111, S. 280.

<sup>4)</sup> Ein Fall von Magenkrebs, I.-D. Berlin 1884.

<sup>5)</sup> Deutsche Medizinalzeitung, 1890.

sich erklärt nach der anderen, unteren Seite hin, sobald die Blutgefäße sich strotzend erweitern, die Umgebung mit roten und weißen Blutkörperchen überschwemmen, sobald die untere Zylinderzellenschicht der Epidermis einen gegen das dehiszierende, von klaffenden Lymphspalten durchsetzte Bindegewebe gerichteten offensiven Grenzkrieg äußert, und Epithelzapfen aussendet, welche das Bindegewebe in der Richtung der Gefäße durchsetzen — dann, sagt Alberts, hat die Krebsbildung begonnen.

Andere Autoren hinwiederum, die Gelegenheit hatten, ganz junge Krebse zu untersuchen, bestritten, daß der primäre Beginn der Krebsbildung im Bindegewebe zu suchen sei.

So beobachtete z. B. Zahn<sup>1)</sup> ein halberbsengroßes Plattenepithelcarcinom an der hinteren Muttermundlippe. An der Grenze von Tumor und Uterus sah Zahn eine entzündliche Gewebsreaktion, jedoch betont Zahn ausdrücklich, daß die entzündlich gewucherten Bindegewebszellen nicht, wie Virchow behauptete, das Anfangsstadium des Krebses darstellen, ebensowenig wie dicke Bindegewebszellen sich in epitheliale Gebilde umwandeln. Die Carcinomzellen sind, nach Zahn, erste Abkömmlinge der präexistierenden Epithelien.

Zu denselben Anschauungen kam auch Zahn durch die Untersuchung eines kirsch kerngroßen Carcinoms an der Hinterwand des Pylorus, das seinen Ausgang von den Drüsen der Muscularis nahm.

Auch O. Israel<sup>2)</sup> hatte Gelegenheit, ein ganz junges Magencarcinom zu untersuchen, doch waren alle die bisher mitgeteilten Beobachtungen über den allerersten Beginn der Krebsbildung schon hinaus. Ein sehr frühes Stadium der Krebsbildung beschrieb Schuchardt<sup>3)</sup> bei einem Lippencarcinom, das makroskopisch nur einen harten, fest aufsitzenden Schorf hatte, mikroskopisch aber eine Verdickung der Epidermis, Verlängerung der Epithelleisten und Papillen und eine zellige Infiltration des Bindegewebes zeigte. Doch hielt Ribbert diesen Prozeß für eine einfache Pachydermie.

Ganz scharf gegen die primäre Beteiligung des Bindegewebes bei der allerersten Krebsbildung sprach sich, wie wir vorhin schon (cfr. S. 393) erörtert haben, Notthafft<sup>4)</sup> aus. Er stützte seine Behauptung auf die Untersuchung eines ganz jungen Carcinoms der Harnblase in seinem allerersten Anfang. Dieses bestand in einer Einsenkung des stark verdickten und morphologisch bedeutend veränderten Epithels in die noch unversehrte Submukosa. Eine Bindegewebswucherung ließ sich nirgends nachweisen. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe war völlig scharf.

Dieselben Beobachtungen machte Notthafft auch an einem makroskopisch nicht wahrnehmbaren Uteruskrebs und an stecknadelkopfgroßen Knötchen im Ileum. Niemals fand er eine primäre Bindegewebswucherung.

Die Bindegewebswucherung ist, nach Notthafft, wie wir schon oben erwähnt haben, ein sekundärer Prozeß. Die Wucherung reicht nicht weiter, als wie das Epithel eindringt, auch bei Metastasen erfolgt um die verschleppte Krebszelle die gleiche Bindegewebswucherung.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 117, 1889, p. 209.

<sup>2)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1890, 29.

<sup>3)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 43.

<sup>4)</sup> Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 54, S. 535.

Auch Bozzi<sup>1)</sup> konnte den ersten Anfang eines aus einer Psoriasis buccalis sich entwickelnden Zungencarcinoms beobachten, als dessen Beginn er eine primäre Entartung des wuchernden Epithels ansah. Doch hält Ribbert auch diese Befunde schon für zu weit vorgeschritten, um ein Urteil über den ersten Beginn abgeben zu können, während Hauser<sup>2)</sup> die von Ribbert als allererstes Stadium eines Schleimhautcarcinoms des Magens beschriebenen Magendrüsen (cfr. S. 382) schon für krebsig entartet hielt.

Einen äußerst interessanten Beitrag zu dieser Frage lieferte Hermann Jenny.<sup>3)</sup>

Bei Gelegenheit von Impfversuchen auf Ratten, auf die wir späterhin noch zurückkommen werden, konnte Jenny auch die kleinsten mikroskopisch erkennbaren Herde beobachten an Schnitten, die mit Alaunkarmin gefärbt waren. An einem Präparat der oberflächlichen Schicht des Netzes und deren Nachbarschaft konnte Jenny als kleinsten Carcinomherd zwei mehrkernige Epithelzellen im Stroma des Peritoneums, anstatt des an dieser Stelle fehlenden endothelialen Ueberzugs konstatieren (cfr. Fig. 11 S. 400).

Diese Epithelien standen nicht wie normales Epithel pallisadenartig. Jenny verfolgte nun weiter die Entwicklung des Carcinoms zu einem Epithelbalken und Knötchen bis zu den komplizierten Formen.

Zuerst faßt also das Epithel auf dem Peritoneum Fuß, und sitzt dem Stroma auf, das Endothel fehlt an der Stelle, die mit dem pathologischen Epithel in Verbindung steht. Schon in einem sehr frühen Stadium geht das aufgepflanzte Epithel eine atypische Wucherung ein, die zu einem knötchentörmigen Epithelherd führt; die inneren Zellen tendieren schon sehr früh bei weniger dicker Schichtung zur Verhornung, die zentral beginnt. Benachbarte Epithelherde fließen zusammen und zeigen eine Neigung zu peripherer Sprossenbildung. Das peritoneale Bindegewebe reagiert mit Zellwucherung und mit Neubildung von Kapillaren, besonders in der Umgebung des Knötchens, bildet einen Wall um dasselbe und ist in der Mitte des Knötchens frei in einer Mulde eingelagert. Ferner beobachtete Jenny als ersten Anfang Knötchen, die in der Substanz des Peritoneums durch Ablagerung einer entwicklungsfähigen Krebs epithelzelle an einem Punkte in der Substanz des Bauchfellstromas sich gebildet hatten. Auch auf dem Lymphwege an diese Stelle gelangte Krebs epithelzellen bildeten solche Knötchen, die durch Epithelzapfen, welche zuerst gleichmäßig wachsen und in das Bindegewebe eindringen, entstehen.

Also auch, nach Jenny, ist die Verschleppung des Epithels die Hauptsache, der Bindegewebsprozeß ein sekundärer.

Das Krebs epithel zeigt, nach Jenny, von Anfang an eine abnorme spezifisch morphologische Wachstumstendenz, was z. B. bei einer Thiersch'schen oder Reverdin'schen Epitheltransplantation auf Wunden nie der Fall ist, und zwingt das Bindegewebe zur Bildung eines Krebsgerüsts!

Nach Jenny dringt also das Epithel sehr bald rücksichtslos in das Nachbargewebe ein, obschon es nach der freien Fläche zu, weit

<sup>1)</sup> Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. XXII, p. 392.

<sup>2)</sup> Cfr. Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, 1898, Bd. 9, S. 221 ff.

<sup>3)</sup> Beiträge zur Lehre vom Carcinom (aus dem Hanau'schen Laboratorium in Zürich): Archiv f. klin. Chirurgie, 1896, Bd. 51, S. 269.

mehr Raum hätte. Das Krebsepithel zeigt mithin schon von Anfang an unter mechanischen Bedingungen, die ein normales Epithelwachstum gestatteten, eine abnorme, spezifisch morphologische Wachstumstendenz. Obwohl nun Lubarsch in bezug auf die Jenny'schen Beobachtungen den nicht unberechtigten Einwand machte, daß es

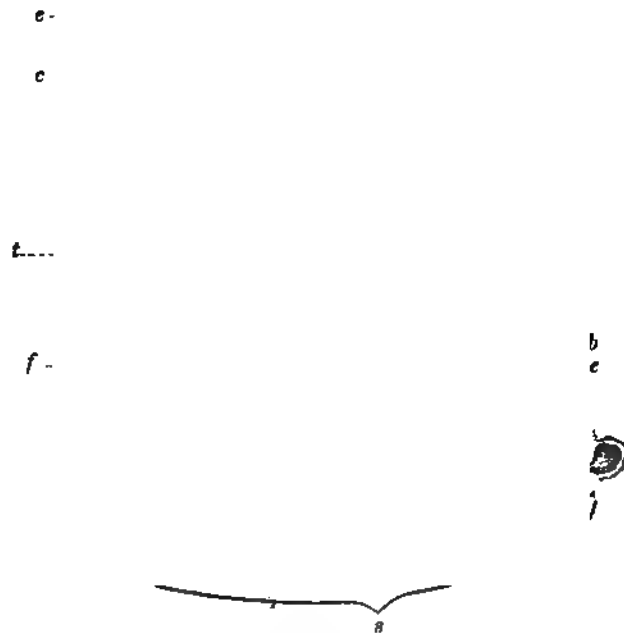


Fig. 11.

Aus Jenny. Beitr. zur Lehre vom Carcinom. Arch. f. klin. Chir., Bd. 51. (Zeiss: Oelimmers, 1/12, Oc. I.) Präparat von der oberfl. Schicht des Netzes und deren Nachbarschaft,  $a_1 a_2$  = 2 Krebszellen,  $bb$  — Endothelien,  $cc$  = Kapillaren, z. T. mit Blutkörperchen  $ce$  gefüllt,  $ff$  — Fettzellen des Periton.,  $s$  = Stroma des Periton.,  $tt$  = Septa und Bindegewebstreifen zwischen den Fettzellen,  $o$  = oberfl. Schicht des Peritoneums.

sich um Metastasen handelte, da ja die Impfcarcinome nicht von normalen, sondern von Krebszellen abstammen, legte Hauser<sup>1)</sup> doch den Jenny'schen Versuchen eine fundamentale Bedeutung bei für den Beweis der primären biologischen Entartung des Epithels noch im geschlossenen Epithelverbande.

<sup>1)</sup> Zentr.-Bl. f. allgem. Pathologie, Bd. X, 2 und 3

Durch diese Versuche wäre, nach Hauser, die Ribbert'sche Theorie vollständig widerlegt worden.

Bis in die jüngste Zeit hinein beschäftigte die Ribbert'sche Theorie alle Krebsforscher, und wenn auch Gussenbauer noch auf dem 31. Chirurgenkongreß (1902) ganz resigniert aussprach, daß wir die ersten Wachstumserscheinungen des Carcinoms nicht kennen, sondern, daß wir es mit einem gewordenen Gewebe zu tun haben, so ließen sich doch andere Forscher nicht dadurch zurückschrecken, indem sie auf neuen Wegen diese Frage zu lösen suchten.

Vor allem bemühte sich in jüngster Zeit Petersen, alle Fragen, die sich an die Ribbert'sche Theorie knüpften, mittelst des schon oben (S. 393) erwähnten Plattenverfahrens zur Lösung zu bringen.

Wir haben an dieser Stelle schon erwähnt, wie Petersen das Verhältnis der Alveolen zur Ribbert'schen Theorie mittelst seines Verfahrens zu erklären versuchte. Besonders untersuchte Petersen die Randpartien,<sup>1)</sup> um mittelst des Plattenmodellverfahrens die Unabhängigkeit der krebsigen Randwucherung von dem Haupttumor nachzuweisen. Petersen fand nun bei diesem Verfahren, daß die je von einem Zentrum ausgehende Epithelmasse einen einheitlichen Stamm mit dendritischen Verzweigungen bildet. Alle die scheinbar isolierten im Bindegewebe liegenden Epithelinseln besitzen irgendwo eine Verbindungsbrücke mit diesem Hauptstamm. Abgeschlossene Alveolen sind, nach Petersen, sehr selten.

Petersen ist der Ansicht, daß es sowohl einen unizentrischen, als auch einen multizentrischen Beginn des Carcinoms gäbe.

Im ersten Falle beginnt die Epithelwucherung an einer Stelle. greift von hier zerstörend auf die ganze Umgebung und das Nachbar-epithel um sich. Dabei können nun leicht Bilder entstehen, die eine aktive Wucherung dieses nur passiv zerstörten Nachbarepithels vor-täuschen.

Bei der multizentrischen Entstehung des Carcinoms beginnt die Epithelwucherung an verschiedenen Stellen, und die verschiedenen Epithelmassen treten erst sekundär miteinander in Verbindung. Mikroskopisch ist dieser Vorgang schwer zu verfolgen, sehr gut aber durch das Plattenmodell.

Das multizentrische Entstehen des Carcinoms ist, nach Petersen, ein Beweis dafür, daß der erste Beginn des Carcinoms im Epithel und nicht im Bindegewebe zu suchen ist.

Petersen beobachtete beide Wachstumsarten bei einem Alveolar-carcinom.

Petersen konnte durch seine Modelle zwei Gruppen von Wachstumserscheinungen des Carcinoms unterscheiden:

1. Eine rein retikuläre Art (cfr. S. 393) mit kontinuierlichem Wachstum.
2. Eine echte, alveoläre Form mit diskontinuierlicher Wachstumsart, die von einigen Autoren (Klebs, Dörmög u. a.) als die einzig typische Art des Carcinomwachstums hingestellt worden war. Beide Gruppen können nun sowohl unizentrisch als multizentrisch auftreten, so daß man es

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 164, 1901, S. 570 (Ueber den Aufbau des Carcinoms und seine plastische Darstellung) und l. c. S. 393.



also mit vier Arten von Wachstumserscheinungen beim Carcinom zu tun hat:

1. unizentrisch retikulär, 2. unizentrisch alveolär, 3. multizentrisch retikulär, 4. multizentrisch alveolär.

Insoweit läßt also Petersen auch die Ribbert'sche Theorie gelten.

In bezug aber auf das Bindegewebe kommt Petersen zu dem Resultat, daß es bei der Krebsbildung nicht die führende Rolle habe, wie Ribbert annimmt, da Petersen an seinen Modellen nur eine ganz geringe Bindegewebswucherung konstatieren konnte. Die primären Epithelveränderungen wären doch das Maßgebende. Petersen hält die Bindegewebsbeteiligung für einen koordinierten, daneben auch für einen subordinierten, aber nicht im Ribbert'schen Sinn für einen supraordinierten Vorgang.

Petersen definierte das Carcinom als eine Grenzverschiebung zwischen Epithel und Bindegewebe. Physiologisch findet man, nach Petersen, diesen Vorgang z. B. bei den Haaren, Hautdrüsen und Zähnen (Einstülpung von Epithel ins Bindegewebe!).<sup>1)</sup> Bei allen diesen Vorgängen findet man stets zuerst eine Epidermiswucherung, während die Bindegewebswucherung keine konstante Erscheinung ist. Nur bei der Entwicklung der Zahnleisten bei den Selachiern fand Laaser<sup>2)</sup> schon sehr frühzeitig eine starke Ansammlung von Mesenchymzellen unter der noch sehr wenig angedeuteten Zahnleiste, aber in allen übrigen Prozessen spielt das Bindegewebe höchstens, wie Petersen sich ausdrückt, eine koordinierte, aber doch auch eine aktive Rolle, wobei die beiden Zellarten sich gegenseitig durchwachsen.

Das Plattenmodellierverfahren wurde auch von Honda<sup>3)</sup> (Tokio) angewendet, um den Aufbau und das Wachstum des Carcinoms in bezug auf seine Metastasen zu studieren. Honda fand nach dieser Methode, daß die Parenchyminseln nicht in abgeschlossenen Alveolen lagen, sondern zusammenhängende Massen bildeten. Das Wachstum fand durch kontinuierliche Epithelwucherung in der Peripherie und durch Verschmelzung der kleinen Metastasen der nächsten Umgebung statt.

Das Resultat aller dieser Untersuchungen war also, daß die Ribbert'sche Behauptung von der führenden Rolle des Bindegewebes nicht anerkannt wurde, während die unizentrische Entstehung nicht widerlegt werden konnte; das Tiefenwachstum jedoch wurde von Ribbert bis in die jüngste Zeit hinein bekämpft.

In dieser Beziehung fand Ribbert auch eine kräftige Unterstützung durch Borst.<sup>4)</sup> Wenn dieser Autor auch, wie wir gesehen haben, in bezug auf die Rolle, die das Bindegewebe bei der Krebsentstehung spielt, sich nicht ganz auf die Seite von Ribbert stellen konnte, so vertrat er doch vollständig die Ansichten Ribbert's in bezug auf die Art des Wachstums. Borst suchte die Einwände der Gegner von Ribbert's Theorie zu widerlegen.

Zunächst wendet er sich in seinem großen Geschwulstwerk<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> (Cfr. auch Feiertag: Ueber die Bildung der Haare. I.-D. Dorpat 1875. Maurer (Feder- und Haaranlagen), Morphol. Jahrb., Bd. 18, S. 717.

<sup>2)</sup> Anat. Anzeiger, 1900, p. 479.

<sup>3)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, 1902, Bd. XIII, Heft 8/9.

<sup>4)</sup> Cfr. l. c. S. 388.

<sup>5)</sup> Bd. II, S. 656.





zuerst von Krauß,<sup>1)</sup> späterhin von Carl Meyer,<sup>2)</sup> Krückmann,<sup>3)</sup> A. Brosch<sup>4)</sup> u. a.

Genauer erforscht wurden diese Gebilde zuerst von H. Jenny,<sup>5)</sup> welcher die Riesenzellen als Fremdkörperriesenzellen auffaßte, die sich um verhorntes Epithel gebildet haben.

Jenny hielt sie im allgemeinen für bindegewebigen Ursprungs. Nach Jenny bilden sie sich stets da, wo die Verhornung des Epithels bis zum Rande der Krebskörper vorgeschritten war, so daß Hornmasse direkt mit dem Stroma in Berührung kam.

Allerdings kommen, nach diesem Autor, auch Riesenzellen von epithelialeem Ursprung vor, doch ist die Differenzierung dieser beiden Arten nur durch die Lage und durch Serienschnitte möglich.

Dann konnte Ernst Fürst<sup>6)</sup> auf experimentellem Wege durch kurzen Wärme- und Kältereiz im Epithel der Haut und Schleimhaut zahlreiche Riesenzellen schon nach 4—5 Stunden auftreten sehen, die in 10—12 Stunden zu voller Entwicklung gelangten.

Fürst erklärte histogenetisch die Entstehung der Riesenzellen auf folgende Weise: Der Kältereiz schädigt das Protoplasma, während der Kern intakt bleibt, dadurch tritt eine Entspannung des Kerns ein und ein Fortfall von Wachstumshindernissen, so daß er nunmehr frei seine unbegrenzte Proliferationsfähigkeit entwickeln kann.

Auch A. Glöckner,<sup>7)</sup> der mehrkernige Riesenzellen in endothelialen Geschwülsten fand, führt ihre Entstehung auf eine lebhaftete Kernwucherung zurück, mit der die Abteilung des Zellenleibes nicht gleichen Schritt hält.

Der erste Autor nun, der die biologische Bedeutung der Riesenzellen erforschte, war J. A. Becher<sup>8)</sup> (ein Schüler Orth's), und zwar sieht dieser Forscher die Bildung von Riesenzellen als eine Art von Heilungsvorgang beim Carcinom an.

An und für sich haben die Riesenzellen, nach Becher, nichts Charakteristisches, sie kommen in allen Geschwülsten vor. Becher machte seine Beobachtungen an einem Cancroid des Fußes, bei dem er an der Peripherie der Perlkugeln Riesenzellen fand, welche den Charakter von Fremdkörperriesenzellen hatten, mit Einschlüssen und protoplasmatischen Fortsätzen.

Becher kam zu folgenden Schlüssen:

Die Riesenzellen an den Perlkugeln der Cancroide haben die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen und somit amöboide und phagocytäre Eigenschaften.

Durch ihr Auftreten werden die Perlkugeln organisiert. Der ganze Vorgang stellt also eine partielle Heilung vor, indem an Stelle von Krebsnestern junges Bindegewebe tritt.

Veranlaßt wird ihre Bildung durch einen vorangehenden längeren Entzündungsprozeß und durch das langsame Wachstum der Cancroide. Die Riesenzelle kann, nach Becher, sowohl aus bindegewebigen als

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 95, 1885, p. 249.

<sup>2)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 13, p. 76.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 138, Suppl., p. 118 (1895).

<sup>4)</sup> ibidem Bd. 144, p. 289.

<sup>5)</sup> l. c. S. 399.

<sup>6)</sup> Ziegler's Beiträge, 1898, Bd. 24, p. 415 (cfr. daselbst auch die Literaturangaben).

<sup>7)</sup> ibidem 1899, Bd. 26, p. 73.

<sup>8)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 156, 1899, p. 62.



Nach Petersen ist man kaum imstande bei der fertigen Riesenzelle zu entscheiden, ob sie vom Bindegewebe oder vom Epithel her stammt.

Ganz entschieden bekämpfte Petersen die Ansicht Ribbert's, daß die Riesenzellen etwas für Tuberkulose Spezifisches hätten; denn abgesehen davon, daß man diese Gebilde bei den verschiedensten Tumoren fand, sind auch toxische Faktoren imstande, Riesenzellen hervorzurufen (Krückmann).<sup>1)</sup>

So können auch, nach Petersen, zerfallende Carcinomepithelien Intoxikationen hervorrufen. Bei diesen Zuständen fand Petersen Riesenzellen auch in weiter Entfernung von Carcinomen.

Die angeblich von Ribbert als Tuberkelknötchen bezeichneten Affektionen hält Petersen nicht als solche, da Tuberkelbazillen nicht gefunden worden wären, und auch kein käsiger Prozeß vorhanden gewesen wäre. Die rein histologische Diagnose auf Tuberkelknötchen muß man, nach Petersen, nur mit größter Vorsicht stellen.

In bezug auf die biologische Bedeutung schließt sich Petersen den Ausführungen Becher's an, indem er gleichfalls das Auftreten von Riesenzellen als einen Heilungsvorgang ansieht. Petersen glaubt, daß ein dem Untergang geweihter Carcinomalveolus vorher Riesenzellcharakter annehmen kann.

Auch Schwartz<sup>2)</sup> beschrieb in jüngster Zeit bei einem schnell wachsenden Epitheliom das Auftreten von Riesenzellen und schließt sich vollständig den Ansichten von Petersen und Becher an; er spricht nicht nur von einer Organisation der Hornkugeln, sondern auch von einer Organisation ganzer Querschnittsfiguren (Pseudoalveolen), oder meistens von Teilen solcher Gebilde.

Dann hatte sich in neuester Zeit R. Borrmann<sup>3)</sup> mit dieser Frage beschäftigt, indem er 265 Hautcarcinome untersuchte, und in einer ganzen Reihe von Fällen das Auftreten von Riesenzellen beobachtete.

Borrmann bestätigte die Befunde der bisher genannten Autoren, glaubte jedoch eine andere Auffassung von der Bedeutung der Riesenzellen vertreten zu müssen insofern, als er das Erscheinen von Riesenzellen in Carcinomen nicht als einen Heilungsvorgang ansieht. Die Riesenzellen sind, nach Borrmann, Fremdkörperriesenzellen, die sich um totes Material bilden.

Lebende Zellen, sagt Borrmann, werden nicht von Riesenzellen angegriffen, am wenigsten proliferierende Geschwulstzellen. Von einer Spontanheilung eines Carcinoms im Sinne der Riesenzellbildung könnte aber wohl nur dann die Rede sein, wenn wirklich lebensfähige Geschwulstzellen durch Fremdkörperriesenzellen aufgefressen und so unschädlich gemacht würden. Das kommt aber nicht vor.

Borrmann bestreitet auch, daß die Riesenzellen epithelialer Herkunft wären: nach seinen Untersuchungen stammen sie ausschließlich vom Bindegewebe resp. Endothel.

Niemals fand Borrmann Riesenzellen bei Schleimhautkrebsen, auch nicht bei Ulcus rodens. Da, wo Riesenzellen angetroffen würden,

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 138, Suppl.-Bd., p. 118.

<sup>2)</sup> Ueber ein Epithelioma papillare. Virchow's Archiv, 1904, Bd. 175.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 35.

handelte es sich nicht, wie die anderen Autoren annahmen, um langsam, sondern um schnell wachsende Carcinome resp. Cancroide.

Auch Lubarsch<sup>1)</sup> faßte die Bedeutung der Riesenzellen im Sinne Borrmann's auf, indem er sagt, daß die Riesenzellen nicht eigentlich die Heilung einleiten, sondern höchstens durch Fortschaffung und Zerstörung zerfallener Krebszellen dieselbe befördern.

In der Sitzung des Komitees für Krebsforschung am 17. März 1904 behandelte jüngst auch Orth,<sup>2)</sup> als er über die Heilungsvorgänge an Epitheliomen sprach, diese Frage. Orth hält, im Gegensatz zu Borrmann, an der Auffassung der früheren Autoren fest, daß die Riesenzellen, die oft Zelleinschlüsse enthalten, wie echte Phagocyten sich erweisen. Allerdings beobachtet man, nach Orth, diese Vorgänge nur an solchen Stellen des Tumors, an denen eine ausgiebige Verhornung, oft auch Verkalkung und Nekrose der Epithelzellen eingetreten ist, wo also die Geschwulstmasse zu einer Art totem Fremdkörper geworden ist. Nach Orth bedeutet also das Auftreten von Riesenzellen eine Art von Heilungsvorgang, aber nur an solchen Stellen der Neubildung, welche ohnehin für das weitere Wachstum kaum noch in Betracht kommen.

Litten hingegen, der in derselben Sitzung des Komitees zu diesem Thema das Wort ergriff, legte dem Auftreten von Riesenzellen bei Carcinomen eine große biologische Bedeutung für den Heilungsvorgang bei.

Benda hielt die Riesenzellen nicht für Phagocyten im Sinne Metschnikoffs. Sie sind, nach Benda, nur die Hyänen des Schlachtfeldes, aber nicht das Kampfmittel des Organismus.

Die Morphologie in der Krebspathologie ist wiederum von den pathologischen Anatomen so sehr in den Vordergrund gestellt worden, daß man darüber vollständig den Ausgangspunkt aller dieser Debatten, die ätiologische Erklärung für die Krebsentstehung vergessen hatte.

Erst Borst<sup>3)</sup> widmete dieser Frage wieder seine Aufmerksamkeit. Als Ursache der Krebsentstehung nimmt dieser Autor eine lokale Entwicklungsstörung an, z. B. Keimverlagerungen, örtliche Gewebsmißbildungen etc. Oder das Epithel und Bindegewebe liegen zwar an einzelnen Stellen in normaler gegenseitiger Lagerung, aber die idioplastischen Qualitäten des einen oder anderen Gewebes haben infolge von Differenzierungsfehlern Abweichungen vom Normalen erfahren.

Bei pathologischen Zuständen verschiedener Art treten nun die bis dahin latenten Qualitäten mit imponierender Macht hervor, während unter Obwalten physiologischer Bedingungen diese Gewebsbezirke sich völlig normal verhalten.

Borst zieht zur Erklärung der Aetiologie auch die Theorie von Rindfleisch<sup>4)</sup> heran, der als die eigentliche Ursache der Krebsentstehung die Epithelentartung ansieht, diese hinwiederum

<sup>1)</sup> Ergebnisse etc., Jahrgang VII, 1902, S. 904.

<sup>2)</sup> Cfr. Deutsche med. Wochenschrift, 1904, Nr. 34.

<sup>3)</sup> l. c. S. 388, Bd. II, S. 782.

<sup>4)</sup> Festschrift für Rinecker (Würzburg). Cfr. auch Vornheike: Histologisches zur Frage der Carcinomeinschlüsse. I.-D. 1902 (Würzburg). Wir kommen auf diese Frage noch späterhin zurück. Cfr. auch die Monro'sche Theorie, S. 79.

ist die Folge des Aufhörens des Nerveneinflusses auf das Wachstum des Epithels.

Borst modifizierte diese Theorie. Wenn von Anfang an z. B. bei Entwicklungsfehlern, sagt Borst, die Verbindungen mit dem Nervensystem mangelhaft sind, oder gar fehlen, dann wird ein solches durch das Nervensystem in seinem Wachstumstrieb mangelhaft gezügelte Gewebe nicht nur bei seiner Entwicklung in eine eigenartige Richtung gelangen können, sondern auch später äußeren Schädlichkeiten gegenüber und unter pathologischen Verhältnissen überhaupt abnorme, atypische Wachstumsäußerungen zeigen, die sich vielleicht gelegentlich auch in einer Carcinombildung ausdrücken könnten.

Also, die örtliche Disposition und nicht, wie noch einige Autoren behaupteten, eine allgemeine Diathese (cfr. S. 313) ist, nach Borst, die Hauptsache.

Wir haben bei der Erörterung der Ribbert'schen Theorie darauf hingewiesen, wie doch im großen und ganzen die Autoren dem Epithel bei der Krebsentstehung die Hauptrolle zuschrieben, und unsere Aufgabe wird es nun sein, genauer zu untersuchen, welche Gründe für diese Behauptung angeführt werden können.

---

VI.

# Die Zelltheorien.







## Die neueren Fortschritte in der Erkenntnis der Morphologie und Biologie der Zelle.

Wir haben am Schlusse des vorigen Abschnittes gesehen, wie die Mehrheit der Krebsforscher sich zu der Ansicht neigte, daß die Ursache des Krebses in einer biologischen Veränderung des Epithels zu suchen sei.

Nun haben wir schon einmal gesehen, welchen gewaltigen Aufschwung die Krebsforschung nahm, als Schleiden und Schwann uns die Kenntnis von der Zelle übermittelten, wie die ganze Cellularpathologie sich auf dieser Entdeckung aufbaute, und welche Fortschritte in pathologisch-anatomischer Beziehung wir dieser Lehre zu verdanken haben.

Allerdings, die eigentliche Aetiologie des Krebses konnte trotz der gewaltigen Anstrengungen, die man machte, auf Grund der bisherigen Kenntnis von der Zelle nicht ergründet werden. Man streifte wohl hin und wieder die Aetiologie und suchte besonders in embryonalen Momenten eine Erklärung für diese rätselhafte Krankheit zu finden.

Aber alle die Theorien, die auf diesen Momenten aufgebaut waren, genügten, wie wir gesehen haben, nicht. Für einzelne Geschwülste ließ man eine embryonale Entstehungsweise zu, für einen großen Teil, besonders für die bösartigen Tumoren, fanden sich Gegenstände genug, um diese Theorien zu erschüttern.

Wiederum richtete man sein Augenmerk auf die eigentliche Krebszelle und suchte aus ihrem morphologischen und biologischen Verhalten charakteristische Eigenschaften herauszufinden, die vielleicht geeignet sein könnten, das Dunkel, das über der Aetiologie des Krebses ruhte, zu lüften.

Wir befinden uns wiederum in einem Stadium, wie zu Lebert's Zeiten, als alle Welt nach einer „spezifischen Krebszelle“ (cfr. S. 134 ff.) verlangte, und auch erhielt.

Nun sind ja von Lebert's Zeiten bis zur Gegenwart die Fortschritte, die wir in bezug auf die Kenntnis von dem Zellenbau und Zellenleben gemacht haben, ganz gewaltiger Art, und nicht mit Unrecht suchten die modernen Forscher aus diesen Resultaten auch Nutzen für die Krebsätiologie zu ziehen, indem man den Unterschied



organisierten Kristalls haben und den Mikroorganismen gleichartig sein, die sich in Haufen zu einer Zoogloea, oder in einer Reihe zu Fäden anordnen.

Altmann definierte das Protoplasma als eine „Kolonie von Bioblasten“, deren einzelne Elemente, sei es nach Art der Zoogloea, sei es nach Art der Gliederfäden, gruppiert und durch eine indifferente Substanz verbunden sind.

Der Bioblast ist daher, nach Altmann, die gesuchte morphologische Einheit aller organisierten Materie, von welcher alle biologischen Erwägungen in letzter Instanz auszugehen haben.“

Eines isolierten Lebens ist der Bioblast nicht fähig, er stirbt mit der Zelle ab.

Diese sog. Altmann'sche Granulartheorie hat zu vielen lebhaften Erörterungen Veranlassung gegeben, und wir werden auch späterhin noch Gelegenheit haben, bei Besprechung der Krebszellen auf dieselbe zurückzukommen.

Zunächst wurde von Alfred Fischer<sup>1)</sup> bestritten, daß die Altmann'sche Granula ein integrierender Bestandteil des Zellprotoplasma wären. Fischer hielt diese Gebilde für Kunstprodukte, für Ausfällungsarten von Eiweißkörpern.

Hingegen behaupteten R. Metzner,<sup>2)</sup> A. Kotsovsky,<sup>3)</sup> Dannehl<sup>4)</sup> u. a., daß die Altmann'sche Granula in der Tat präexistierende, wichtige Bestandteile des Protoplasma darstellen.

Dann verdanken wir aber hauptsächlich den Forschungen W. Flemming's<sup>5)</sup> einen tieferen Einblick in die Struktur des Kerns und der Zellteilung.

Man hatte bisher den Kern als ein Bläschen aufgefaßt, das eine festere, periphere Schicht, einen weichen Inhalt, und in diesem suspendiert Nukleolen besitzt.

Flemming machte seine Studien an den Zellen der *Salamandra maculata*. Er suchte zuerst den Einfluß der verschiedenen Reagentien auf den Kern zu erforschen und kam dabei zu folgenden Resultaten:

Durch Osmiumsäure ( $\frac{1}{10}$ —2 Proz.) quillt der Kern auf und erhält eine ovoide Gestalt. Die Nucleoli treten in runder Form stark hervor. Die Zwischensubstanz des Kerns gerinnt und wird stark lichtbrechend.

Bei Anwendung von Chromsäure werden die Nucleoli scharf glänzend, feine Körnchen in denselben werden sichtbar, auch hier macht sich ein Gerinnungsvorgang bemerkbar.

Alle übrigen Reagentien, wie Alkohol etc. verändern die Kernsubstanz und sind also zur Erkennung der wirklichen Struktur des Kernes nicht zu verwerten.

Dabei machte Flemming die Beobachtung, daß die Kerne der einen Zellart oft mehr Neigung haben, den Farbstoff in ihrem Netz festzuhalten, als die anderer Zellarten.

<sup>1)</sup> Anatomischer Anzeiger, 1895, Bd. X, S. 769.

<sup>2)</sup> Dubois' Archiv f. Physiologie, 1894, S. 309.

<sup>3)</sup> Arch. de Sc. biol. Petersburg 1896. Vol. IV.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 128, S. 485.

<sup>5)</sup> Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen (Archiv f. mikroskop. Anatomie, 1879, Bd. 16, S. 302—436); ibidem 1880, Bd. 18, S. 151—259; ibidem 1887, Bd. 29, p. 446 und Anatomischer Anzeiger, 1892, Bd. 7.

Nach Flemming besteht der Kern aus folgenden histologischen Bestandteilen:

1. Kerngerüst oder Kernnetz (intranukleares Gerüst oder Netz), darin als Verdickungen:
2. Netzknoten, und als besonders beschaffene Körper
3. die eigentlichen Kernkörperchen oder Nucleoli;
4. Kernmembran- oder Wand;
5. Zwischensubstanz des Kerns (Kernsaft).

Der Kern enthält, nach Flemming, eine färbbare Substanz, mittelst der als Kerntinktionen bekannten Reagentien z. B. Karmin nachweisbar; diese Substanz bezeichnete er als Chromatin, die nicht färbbare Substanz nannte er Achromatin.

Spätere Untersucher, wie z. B. Schwartz<sup>1)</sup> erweiterten diese Befunde.

Man fand, daß das Kerngerüst besteht aus dem eigentlichen Gerüst (Liningerüst) und aus einer Substanz in Form kleinerer und größerer Körnchen (Chromatin Flemming's), die hauptsächlich aus Nuklein besteht.

Der Kernsaft, die zwischen dem Kerngerüst sichtbaren, hellen, lichtbrechenden Räume, wurden allgemein als eine Flüssigkeit angesehen, nur Flemming behauptete, daß in dem Kernsaft auch noch Fäden wären, die er als achromatische Fäden bezeichnete. Erst Schwartz wies nach, daß es sich um eine feste Substanz handelt, die er Paralinin nannte, während Pfitzner<sup>2)</sup> dieselbe Substanz mit Parachromatin und Heidenhain<sup>3)</sup> mit Lauthanin bezeichnete. Die Nucleoli wurden besonders von O. Hertwig<sup>4)</sup> als ein wesentlicher Bestandteil des Kerns angesehen. Die Substanz, aus der die Nucleoli bestehen, nannte Hertwig Paranuclein.

Die Meinungen darüber, welchen Kernbestandteil man eigentlich als Nucleolus aufzufassen hätte, waren verschieden. Flemming bezeichnete die Nucleolen als Substanzportionen im Kern von besonderer Beschaffenheit gegenüber dem Gerüst und dem Kernsaft; sie sind fast immer von stärkerem Lichtbrechungsvermögen als beide, mit glatten Flächen, in ihrem Umfange abgesetzt, stets von abgerundeter Flächenform, meist in den Gerüstbalken suspendiert und in manchen Fällen außerhalb derselben gelagert.

List<sup>5)</sup> glaubte, daß der Nucleolus erst durch Berliner Blau sichtbar und von der Chromatinsubstanz abgegrenzt werden könne, während Zimmermann<sup>6)</sup> behauptete, daß der Nucleolus durch die Jodgrün-Fuchsinfärbung von der Chromatinsubstanz zu unterscheiden wäre, indem ersterer rot, letztere Substanz grün sich färbt. Unna<sup>7)</sup> behauptete, daß die Nucleolen stets außerhalb der Struktur des Kerngerüsts stehen und glaubte dies mittelst der modifizierten Pappenheim'schen Färbungsmethode (Methylgrün und Pyreninmethode) nachgewiesen zu haben.

Eine andere wichtige Entdeckung, die auch für unser Thema

<sup>1)</sup> Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanze, 1887, Bd. V.

<sup>2)</sup> Morphol. Jahrb., 1885, Bd. 11.

<sup>3)</sup> Ueber Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker, 1892.

<sup>4)</sup> Die Zelle und das Gewebe. Jena 1893.

<sup>5)</sup> Arbeiten aus der Zool. Station zu Neapel, 1897, Bd. XII, p. 477.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie, 1896, Bd. 4.

<sup>7)</sup> Hamburger Aerztl. Verein, Juli 1902. Cfr. über diese Frage auch Montgomery Journ. of Morphol., 1899, Vol. XV, p. 267 mit vollständiger Literaturangabe und Feinberg, l. c. S. 388.

von Wichtigkeit wurde, war die Entdeckung von zwei chromophilen Kernsubstanzen von L. Auerbach<sup>1)</sup> im Jahre 1890.

Auerbach stellte seine Untersuchungen an den Genitaldrüsen des Karpfen und Hechtes an und konnte nachweisen, daß das Spermatozoon verschieden färbbare Bestandteile enthalte. Von blauen Farbstoffen wandte er das Methylgrün, Smaragdgrün, Viktoriablauf und Hämatoxylin an, — von roten Farbstoffen das Karmin, Eosin, Fuchsin, Orange und Rosanilin. Mit Hilfe dieser Färbemethoden fand er, daß der Kopf sich blau färbt, während das Mittelstück und der Schwanz rot gefärbt wird.

Der Kopf ist also, nach Auerbach, kyanophil, der Schwanz erythrophil. Das Keimbläschen an den Eiern ist erythrophiler Natur. Auerbach legt nun diesem Befunde eine biologische Bedeutung bei, indem er die kyanophile Substanz für eine männliche und die erythrophile für eine weibliche Keimsubstanz erklärt.

Wir werden späterhin sehen, wie auch diese Befunde dazu verwertet worden sind, eine Krestheorie aufzustellen.

Bisher haben wir die wesentlichsten Resultate der neueren Forschungen über die histologischen Bestandteile der Zelle angeführt. Weit wichtiger aber sind für unsere Erörterungen die Befunde geworden, soweit sie die biologische Tätigkeit der Zelle betreffen.

Ueber die Fortpflanzung der Zelle wußte man bisher hauptsächlich durch Virchow's Arbeiten,<sup>2)</sup> daß dieselbe auf dem Wege der Teilung oder Knospung oder endogenen Zellbildung stattfindet. Man kannte also bis dahin nur die direkte Teilung der Zelle durch Kernzerschnürung (Kernfragmentierung) und nannte späterhin diese Art der Teilung Amitose.

Dann entdeckte Flemming<sup>3)</sup> die Kernvermehrung mit Fadenmetamorphose der Kernmasse, die er zunächst als indirekte Kernteilung bezeichnete. Flemming hielt diese Art der Zellvermehrung für die einzig vorkommende, während er die direkte Zellvermehrung für eine reine Hypothese erklärte.<sup>4)</sup>

Späterhin adoptierte dann Flemming für diesen Vorgang die Bezeichnung Karyokinesis, eine Bezeichnung, die von W. Schleicher<sup>5)</sup> eingeführt worden war, und verstand darunter sämtliche Bewegungen oder Lageveränderungen, welche die im Kern entstehenden Fäden während der Zellteilung durchmachen vom Anfang der Knäuelform des Mutterkerns bis zur Rückkehr der Gerüstform der Tochterkerne. Im Gegensatz zur Amitose wurde diese Art von Kernteilung Mitose (*mitos* = Faden) oder auch Karyomitosis (Flemming) genannt.

Die Karyokinese war allerdings auch schon von älteren Beobachtern, z. B. von Henle<sup>6)</sup> gesehen worden, zuerst beschrieben wurde sie von Schneider.<sup>7)</sup> Die richtige Deutung aber gab diesem Prozeß hauptsächlich Flemming.

<sup>1)</sup> Ueber einen sexuellen Gegensatz in der Chromatophilie der Keimsubstanzen. (vorgelegt von Waldeyer am 25. Juni 1891). Sitzungsberichte der Königl. Preussischen Akademie der Wissensch., 1891, S. 713. (Cfr. auch ibidem 1890, 26. Juni.)

<sup>2)</sup> Cfr. S. 220.

<sup>3)</sup> Arch. f. mikroskop. Anatomie, 1880, Bd. 18, S. 151—259.

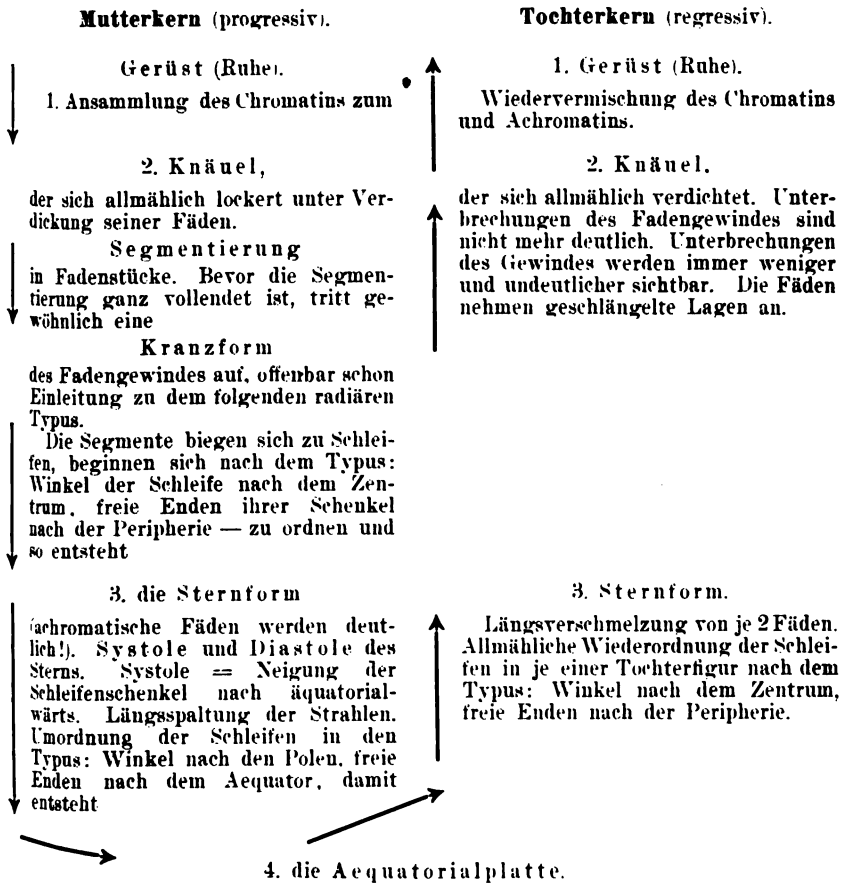
<sup>4)</sup> Cfr. Virchow's Archiv, Bd. 77.

<sup>5)</sup> Die Knorpelzellteilung: Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 16, S. 248. *Karyon* = Naß, Kern und *κίνησις* = Bewegung.

<sup>6)</sup> Die Hodenzellen des Katers: Handb. d. Anatomie, II, p. 355.

<sup>7)</sup> Untersuchungen über Plathelminthen (Jahrb. d. Oberhessischen Ges. f. Natur- und Heilkunde, 1873).



**Tabelle der Kernteilung nach Flemming:**

Die Schleifen spalten sich der Länge nach. Die Schwester-schleifen wandern den Polkörperchen zu und bilden hier Tochtersterne, die sich wieder zu Tochterknäueln vereinigen. Aus diesen Knäueln werden die Tochterkerne. Dieser Kernteilung folgt die Teilung des Protoplasma (Zellteilung), so daß aus der ursprünglichen Mutterzelle zwei Tochterzellen entstehen.

In neuerer Zeit hat sich die Auffassung über das Verhältnis der amitotischen zur mitotischen Teilung etwas verschoben.

Waldeyer<sup>2)</sup> faßt die amitotische Zellteilung als die Grundform auf; sie tritt überall dann auf, wenn die Kerne entweder chromatinarm sind, oder wenn es auf eine genaue Halbierung des Chromatins nicht ankommt. „Soll letzteres erreicht werden, so treffen wir die Mitosen; denn diese sind der geradeste, sicherste und einfachste Weg die exakte Zweiteilung der chromatischen Substanz herbeizuführen,

<sup>2)</sup> Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen: Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 32, Heft 1.

Wolff, Die Lehre von der Krebskrankheit.

und das wird wohl, sagt Waldeyer, als das Ziel der Karyokin betrachtet werden müssen.“

Ja, Waldeyer steht nicht an, die Schranke zwischen ei direkten und indirekten Kernteilung ganz fallen zu lassen.

Es gibt eigentlich nur eine Art der Kernteilung, und zwar wobei der Kern, wie später die Zelle, in einer bestimmten Ebene der Teilungsebene — in zwei meist gleiche Teile durchgeschnürt wi

Wir haben bisher nur die Zweiteilung der Zelle erörtert. N sind aber noch multipolare Teilungen zuerst von C. J. Eberth<sup>1)</sup> der Membrana Descemetii des Frosches entdeckt worden. So beobachte man auch eine Dreiteilung = Triaster (Achsen der Kernspind bilden ein gleichseitiges Dreieck), ferner eine Vierteilung (Spindachsen bilden ein Quadrat und die vier im Profil sichtbaren Muttersterne geben das Bild eines Kreuzes).

Außer diesen gesetzmäßig verlaufenden Teilungsvorgängen l man aber auch Abnormitäten beobachtet, z. B. „verirrte Schleife“, „versprengte Chromosome“ etc. (Schottländer).<sup>2)</sup> Eingehend l sich mit dieser Frage E. Krompecher<sup>3)</sup> beschäftigt.

Die multipolaren Teilungen verlaufen, nach den Mitteilungen v verschiedenen Autoren, streng nach geometrischen Regeln. Die Vierteilung nach dem Tetraedersystem, die Sechsteilung nach dem Oktaedersystem, die Achtteilung nach dem Hexaedersystem etc. Aber, na Krompecher, sind die verschiedenen Bilder der Teilungsfiguren nichts als von verschiedenen Seiten betrachtete Gesamt- o Schnittbilder ein und derselben Teilungsart, nämlich der nach d Tetraederschema verlaufenden Vierteilung.

Die Amitose sieht Krompecher für eine regressive Teilungsart an.

Die indirekte Fragmentation hält Krompecher für das Anfangsstadium der Mehrteilung.

Ausdrücklich hebt aber Krompecher hervor, daß die Mehrteilung keine pathologische Form der Teilung darstelle: kommt überall da vor, wo die Ernährung der Gewebe gesteigert ist. Bisher wurde diese Art Teilung bei embryonalen Geweben, in den blutbildenden Organen und in malignen Geschwülsten gefunden. Sämtliche Mehrteilungsformen sind, nach Krompecher, ebenso wie die Zweiteilung als vollkommen selbständige, bestimmten Regeln unterworfen, typisch verlaufende Formen der indirekten Kernteilung anzusehen.

Aber nicht nur auf die Fortpflanzung der Zellen richtete n sein Augenmerk, sondern auch auf die konstant vorkommenden chemischen Bestandteile derselben.

Wir haben bereits vorhin verschiedene Substanzen erwähnt, als lebenswichtige Bestandteile der Zelle angesehen werden. V haben im Laufe dieser Abhandlung wiederholt Gelegenheit gehabt, darauf hinzuweisen, welche Bedeutung man der chemischen Beschaffenheit der Krebstumoren beilegte: allerdings fehlten bis dahin feinere chemische Hilfsmittel zur Erkennung der chemischen Natur der Geschwülste, die Untersuchung wurde in grober Weise vor

<sup>1)</sup> Ueber Kern- und Zellteilung. Virchow's Archiv, 1876, p. 523.

<sup>2)</sup> Ueber Kern- und Zellteilungsvorgänge im Endothel der entzündeten Haut. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 31, Heft 3.

<sup>3)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie, Bd. XIII mit ausführlicher Literatur.



nommen, die feineren Untersuchungen der chemischen Bestandteile der Krebszelle waren bis dahin noch unbekannt.

Wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, zu erörtern, welche bedeutende Rolle die Chemie der Zelle in der Krebspathologie spielt, und welche Deutungen die mehr oder minder veränderten chemischen Bestandteile der Zelle erfahren haben.

Für uns sind hauptsächlich die chemischen Bestandteile des **Kerns** von Wichtigkeit. Wir können natürlich an dieser Stelle nur **kurz** die Chemie des Zellkerns streifen und nur insoweit, als sie für **das** Verständnis der später zu erörternden Theorien notwendig ist. **Als** eine der wesentlichsten chemischen Substanzen des Zellkerns **haben** wir vorhin wiederholt das Chromatin genannt.

Durch die Romanowsky'sche<sup>1)</sup> Färbung wird diese Substanz **intensiv** karminrot gefärbt, ist also chemisch leicht zu erkennen, da **andere** Gebilde, z. B. Malaria plasmodien blau, die roten Blutkörperchen rot (Rosin)<sup>2)</sup> resp. orange (Reuter)<sup>3)</sup> gefärbt werden.

Die Bezeichnung Chromatin hat sich in der Histologie eingebürgert für die sog. Nukleinbasen (Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin).<sup>4)</sup> Das Chromatin gehört zu der großen Gruppe der **Nukleine**, die zuerst von Miescher<sup>5)</sup> aus dem Nukleus der Eizelle und später fast aus allen Zellkernen dargestellt worden ist.

Eine weitere Gruppe der Nukleine bilden die **Paranukleine**, deren Kenntniss wir hauptsächlich Hammarsten<sup>6)</sup> verdanken.

Eine genauere chemische Unterscheidungsmethode dieser beiden Substanzen beschrieb Moisé Frenkel.<sup>7)</sup> Das Nuklein hat, nach diesem Autor, eine Verwandtschaft zu basischen Farben (färbt sich **blau**) und bildet bei der Karyokinese die chromatischen Schleifen. Das Paranuklein hat eine Verwandtschaft zu sauren Farben, färbt sich **stark** rot und bildet die achromatischen Schleifen. Sowohl die **chromatischen** Schleifen als auch die achromatischen Spindeln bilden sich auf Kosten der Kernsubstanzen.

Einen anderen Bestandteil des Kerns, das Eleidin, hat zuerst **Ranvier**<sup>8)</sup> (1879) beschrieben. Diese Substanz färbt sich mit Karmin **in der** größten Verdünnung intensiv rot. Das Eleidin scheidet sich mit dem Schwunde des Kerns aus dem metamorphisierten Chromatin aus (d'Urso<sup>9)</sup>).

<sup>1)</sup> Methyleneblau unter Zusatz von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,5:100 cem in 1proz. wässriger Lösung des Methyleneblau) 2—3 Tage lang bei 50—60° C im Brutschrank stehen lassen, die Lösung muß schwach alkalisch sein, dann Filtration und Ausfällung mit Eosinlösung. Niederschlag mit Aq. dest. auf dem Filter ausgewaschen, getrocknet, in heißem absol. Alkohol auf dem Wasserbade gelöst, filtriert und Zusatz von 2 cem Anilinöl auf 100 cem. (Cfr. Zettnow: Zentr.-Bl. f. Bakteriologie, Bd. 27, Nr. 22 und 23.)

<sup>2)</sup> Berlin, klin. Wochenschr., 1899, Nr. 12.

<sup>3)</sup> Zentr.-Bl. f. Bakteriologie, Bd. 30, S. 248.

<sup>4)</sup> In bezug auf die näheren Details verweise ich auf die Zeitschr. f. physiol. Chemie, III, p. 284; IV, p. 290; V, p. 152; XVIII, p. 508; XXI, p. 87. Arch. f. Anatomie und Physiol., 1895, p. 382 etc.

<sup>5)</sup> Hoppe-Seyler's Med. chem. Untersuchungen, IV, 441. (Cfr. auch Verh. der Naturforschenden Gesellschaft in Basel, 1874, VI, 1. Heft, p. 441.)

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII, p. 264.

<sup>7)</sup> 11. internat. med. Kongress, Rom 1894.

<sup>8)</sup> Sur une substance nouvelle de l'épiderme etc. Comptes rend. de l'Acad. des Sc., 30. Juni 1879 und 10. Dezember 1883; ferner: De l'éleidine et de la repartition de cette substance dans la peau etc.: Arch. de physiol., 1884.

<sup>9)</sup> Nach einem Referat im Zentr.-Bl. für pathol. Anat., II, 1891.



bei dem Kern abspielt, wobei die Zellen dichter und kleiner werden. Der Kern selbst wird homogen, zerfällt und es bilden sich Hohlräume, die einem Wabensystem ähnlich sehen. Um diese untergehenden Kerne ist oft ein Resorptionshof zu sehen. Auch in intracellulär resorbierten Zellen kommt diese Pyknose des Kerns vor.

Die mannigfachen Arten der Kerndegeneration bei Krebstumoren können, nach Amann jr.,<sup>1)</sup> in Erscheinung treten als Pyknose, als Vakuolisierung, als eine Chromatineinlagerung, als hyaline Degeneration und als Schrumpfung. Wir müssen diese mannigfachen, beobachteten Kerndegenerationen bei Krebstumoren im Auge behalten, da sie späterhin, wie wir noch sehen werden, zu lebhaften Erörterungen über die Natur der Zerfallsprodukte führten.

Zu den bisher erörterten Bestandteilen des Kerns müssen wir noch die sog. Zentralkörper, Centrosome oder Polkörperchen zählen, die schon seit der Entdeckung der indirekten Teilung bekannt waren. Ueber die Bedeutung dieser außerordentlich winzigen Gebilde gingen die Meinungen der Histologen auseinander, die einen hielten sie für sehr wichtige, integrierende Bestandteile des Kerns, die auch in der ruhenden Zelle angetroffen werden, andere wieder zählten diese Körperchen zu den Bestandteilen des Protoplasma. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, diese Streitfragen genauer zu erörtern, für uns handelt es sich zunächst darum, festzustellen, welche Bestandteile die normale Zelle resp. der Kern überhaupt enthält.

Die Centrosomen befinden sich gewöhnlich dicht an der Kernmembran, oder in einer Ausbuchtung derselben; man hat bisher nur zwei solche Körperchen beobachtet, die sich von den anderen Kernbestandteilen dadurch unterscheiden, daß sie mittelst der bekannten Kernfarben sich nicht färben, sondern nur durch saure Anilinfarben (Fuchsin, Safranin, Orange) und durch Beizen mit Eisenhämatoxylin.

Wollten wir hier die funktionellen Leistungen der Zelle erörtern, dann müßten wir an dieser Stelle das ganze Gebiet der Physiologie aufrollen. Wir behalten uns nur vor, späterhin die Funktion der kranken Zelle zu untersuchen. Nur einige Lebenserscheinungen der Zelle, die für unsere Auseinandersetzungen von Bedeutung sind, müssen wir hier noch kurz erwähnen.

Daß die Zellen amöboide Bewegungen auszuführen imstande sind, ist ja von manchen Zellarten bekannt. Auch der Kern ist nicht nur an den Teilungsvorgängen der Zellen beteiligt, sondern auch am Zustandekommen von formativen Prozessen mannigfacher Art. Besonders bei embryonalen Vorgängen ist es oft beobachtet worden, daß der Kern pseudopodienartige Fortsätze bildet.

Eine ebenso wichtige Rolle spielt der Kern bei den Regenerationsvorgängen im Organismus, sowohl bei solchen physiologischer als auch pathologischer Art; denn nur Zellen mit intaktem Kern vermögen diese Leistung zu vollbringen. Diese Regenerationsfähigkeit ist besonders deutlich bei den Zellen der Epidermis zu beobachten, und sowohl der Schuppungsprozeß, als die Heilung von Substanzverlusten ist nur durch diese charakteristische Eigenschaft der Zellen möglich.

Ueber diesen Prozeß findet man ja in allen Lehrbüchern der

<sup>1)</sup> Verh. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie. 6. Kongreß. S. 755.

Chirurgie derartig eingehende Schilderungen, daß es sich für uns erübrigt, auf diesen Punkt näher einzugehen.

Es genügt für uns, die Tatsache festzustellen, daß die normalen Zellen ein Proliferationsvermögen besitzen, und daß jeder Defekt im Organismus durch diese Fähigkeit der Zellen ausgeglichen wird, sei es durch ein ähnliches Gewebe oder durch ein Narbengewebe.

Diese Tatsache ist für unsere Beobachtungen von fundamentaler Bedeutung, und wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, auf diese wichtigen Prozesse im Leben des Organismus zurückzukommen. Wir verweisen in dieser Beziehung noch auf die interessanten Ausführungen von Fr. Merkel (Göttingen), (Bemerkungen über die Gewebe beim Altern: Verhandl. des X. mediz. internat. Kongr. 1890 zu Berlin, Bd. II, S. 124): Das Epithelgewebe hat Aussehen, Struktur und Zusammenhang frühester embryonaler Zellen am getreuesten bewahrt, die Vollaftigkeit, die Reinheit des protoplasmatischen Baues und die Art des gegenseitigen Verbandes stehen auf einer Stufe, welche frühesten Entwicklungsphasen angehört. Im erwachsenen Organismus hat die Epithelzelle ein ungemein kurzes Leben. Weil sie ein embryonales Gewebe darstellt, ist ihre Vermehrungsfähigkeit nicht weiter wunderbar.

Das Epithel bleibt im Gegensatz zu den anderen Geweben, nach Merkel, ewig jung.

Wie wir gelegentlich der Besprechung der Ribbert'schen Theorie gesehen haben, sprachen fast alle Forscher, im Gegensatze zu Ribbert, dem Epithel und nicht dem Bindegewebe die primäre aktive Rolle bei der Krebsentstehung zu. Es fragt sich nun, ist das normale Epithel, selbst wenn es aus seinem Verbande gelöst ist, imstande, Krebstumoren zu erzeugen?

Zur Lösung dieser Frage hatte man experimentell versucht, Zellkomplexe oder einzelne Zellen, die aus ihrem Verbande gelöst waren, an andere Stellen zu überpflanzen und das Schicksal dieser verpflanzten Epithelien zu verfolgen.

Schon Berthold<sup>1)</sup> hatte den Hoden von zwei Monate alten Hähnen in die Bauchhöhle verpflanzt und beobachten können, daß die Hoden weiter wuchsen und zahlreiche Gefäße sich bildeten.

Ebenso konnte v. Eiselsberg<sup>2)</sup> nachweisen, daß die Schilddrüse, in die Bauchhöhle von Katzen verpflanzt, weiter funktionierte. Auch Loeb<sup>3)</sup> hat in jüngster Zeit ein selbständiges Hineinwachsen von Epithelgewebe, teils im Zusammenhang mit Körpergewebe, teils losgelöst, auf Agar beobachten können.

Nach Ribbert<sup>4)</sup> jedoch bleiben nur die Epithelien der Haut und der Conjunctiva monatelang am Leben, während alle übrigen Epithelien, sobald sie verlagert werden, zugrunde gehen. Daß auch isolierte Epithelien weiter zu leben und ihre Funktion auszuüben vermögen, ist ja durch die Thiersch'schen Transplantationsexperimente hinreichend bekannt.

Aber schon diese Tatsache ist geeignet, den Beweis dafür zu

<sup>1)</sup> Archiv f. Anat. u. Physiol., 1849, p. 42.

<sup>2)</sup> Wiener klin. Wochenschrift, 1882. Cfr. auch Knauer (Zentr.-Bl. f. Gynäkol., 1896, p. 924) und Grigorieff (ibidem 1897).

<sup>3)</sup> Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organe, Halle 1902.

<sup>4)</sup> Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organe, 1897.



Das Resultat aller dieser Untersuchungen war also das, eine normale Epithelzelle nicht imstande ist, einen Krebstumor zu erzeugen, und daß die Krebszelle biologisch eine andere als die Epithelzelle.

Aber, welcher Art dieser Unterschied wäre, darüber waren Meinungen geteilt, und wiederum sehen wir, wie die Forscher Hilfsmittel in Anspruch nehmen, um dieses Problem zu lösen, durch die Erforschung der Abstammung, der Struktur und der Krebszelle das Dunkel, das über der Aetiologie der Krebskrankheit lagert, zu lüften.

Die nun im folgenden zu erörternden Theorien haben als Grundlage eine Zelle, die von der normalen Zelle abweicht, und zwar sind die Theorien verschieden je nach der Auffassung, ob es sich um histogenetische, histologische oder biologische Vererbung der Zellen handelt.

## Die Embryonalzelle und ihr Verhältniß zur Krebszelle

**Bard's Theorie von der „neoplastischen Zelle“. Die Embryonalzelle ist nicht identisch mit der Krebszelle.**

Wir haben gelegentlich der Besprechung der Cohnheim'schen Theorie gesehen, wie dieser Autor die Entstehung aller Tumoren auf einen Ueberschuß von im embryonalen Leben gebildeten Zellen zurückzuführen sich bemüht hat; aber, auf welche Weise aus diesen embryonalen Zellen ein Tumor entsteht, und welcher Unterschied zwischen einer ausgewachsenen und einer embryonalen Zelle besteht, hat dieser Autor eine Erklärung nicht geben können.

Die nun folgenden Untersuchungen stützen sich zum Teil auf die grundlegenden Arbeiten Cohnheim's unter Benutzung der neuesten Forschungen über die Struktur und Biologie der Zelle. Eine bemerkenswerte Eigenschaft der Krebszelle war das von allen beobachtete Wucherungsvermögen der Krebszelle, und eine andere Eigenschaft ist der Embryonalzelle in hervorragendem Maße zuwider.

Man bemühte sich, nicht eine „spezifische Zelle“ im Sinne Lillies zu finden, denn man wußte ja, daß der Krebs aus Strukturelementen besteht, welche in ihren wahrnehmbaren Kennzeichen mit gewöhnlichen, in einem rudimentären Zustande befindlichen Stämmelementen übereinstimmen. Man wußte auch, daß nach den Gesetzen, ein Organismus ein um so größeres Reproduktionsvermögen besitzt, je einfacher er organisiert ist, und daß je höher ein Organismus auf der Stufe der Entwicklung steht, um so geringer sein Reproduktionsvermögen ist; auch das Widerstandsvermögen der einfach organisierten Gebilde ist größer als das der komplizierten.

Welch ein Unterschied besteht nicht in dem Reproduktionsvermögen der Würmer und der der Säugetiere?

Der Muskel, der ein kompliziertes Gewebe darstellt, ist nicht imstande wieder Muskelgewebe zu erzeugen, sondern wird durch auf einer niederen Stufe der Entwicklung stehende Bindegewebe ersetzt.

Es besteht also ein umgekehrtes Verhältniß zwischen dem Entwicklungsgrad zu erreichen und dem Reproduktionsvermögen.

Auf diese wichtigen, biologischen Tatsachen hat übrigens schon (Cruevilhier<sup>1)</sup>) hingewiesen, indem er folgende Sätze aufstellte:

1. Les tissus élevés dans l'organisme peuvent descendre à un degré inférieur d'organisation, tandis que les tissus inférieurs ne peuvent pas s'élever à un degré supérieur.
2. Les tissus spéciaux ne peuvent pas se transformer les uns dans les autres.
3. Les tissus spéciaux ne peuvent pas se produire de toutes pièces au sein de nos organes. (Muskeln und Nerven können sich nicht von selbst neu bilden.)
4. Lorsque les tissus ont subi une métamorphose complète et cette métamorphose est toujours descendante ils ne peuvent plus remonter dans l'échelle ni à plus forte raison revenir à leur état premier.

Auf Grund dieser physiologischen Betrachtungen glaubte Savory<sup>2)</sup> annehmen zu müssen, daß die sog. Krebszellen den Typus rudimentärer oder embryonaler Gewebsformen darstellen. Ueber diese erste Stufe hinaus scheint die Krebszelle, nach Savory, nicht zu gelangen; die Krebszelle ähnelt, nach Savory, den niedersten Lebensformen, die sich durch Schnelligkeit des Wucherungs- und Proliferationsvermögens auszeichnen; die Ähnlichkeit wird auch noch verstärkt durch das vollständige Fehlen irgend einer besonderen Funktion, durch ihre Lebensfähigkeit und ihr Widerstandsvermögen gegen äußere Einflüsse.

Sobald die Zelle nur einen Schritt weiter in ihrer Entwicklung gelangt, sobald sie z. B. spindelförmig wird, ist auch ihr Reproduktionsvermögen schon eingeschränkt.

Die Krebszelle ist also, nach Savory, eine unfertige, rudimentäre Zelle, die keine spezifische Funktion wie z. B. die Fettzelle besitzt. Schon Bruch hatte, wie wir gesehen haben (cfr. S. 144) die Krebszelle als eine Zelle von embryonalem Charakter angesprochen.

Aus diesen Eigenschaften der Krebszellen glaubte Savory die Bösartigkeit des Carcinoms erklären zu können; denn die Krebszellen können sich nicht wie die embryonalen Zellen zu höherem Gewebe entwickeln, sie vermögen nicht „rise to higher things“, sondern sie behalten immer ihr Wucherungsvermögen und ihre Unabhängigkeit von besonderen Umgebungen.

Demgemäß glaubt Savory den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten darin zu finden, daß erstere aus Elementen bestehen, welche in ihrer Entwicklung größtenteils auf einer Höhe stehen mit vielen der voll ausgewachsenen Körpergewebe. Sie sind daher mit diesen in ihren physischen Kennzeichen identisch, während die bösartigen Geschwülste aus ganz rudimentären Elementen bestehen, die in ihrer Entwicklung die embryonische Stufe des normalen Gewebes aufweisen.

<sup>1)</sup> Traité d'Anatomie pathol. générale. Paris 1849. Bd. III, S. 273.

<sup>2)</sup> Verhandl. des Royal College of Surgeons of England, 1884 (im übrigen behauptete Savory auch, daß die Zellen im allgemeinen ebenso wie die Krebszelle weder eine Membran noch einen Kern besitzen, sondern nur aus einem Protoplasma bestehen. Nach dem Tode sondert sich infolge einer Koagulation die Zellwand und der Kern von dem Inhalt ab. Die Membran und der Kern wären also nach Savory post mortale Erscheinungen!). Cfr. auch L. E. Alberts l. c. S. 365.

### Bard's Theorie (1885). Die „Neoplastische“ Zelle.

Eine dem Wesen der Embryonalzelle ähnliche Zelle, die L. Bard<sup>1)</sup> als neoplastische Zelle bezeichnete, wurde von diesem Forscher als die Keimstätte des Krebses angesehen. Diese Zelle weicht wenig von der Mutterzelle ab, sie ist nur voluminöser, saftreicher und chromatinreicher, der Kern ist größer und enthält gleichfalls mehr Chromatin wie der Kern der normalen Zelle und zeigt keinerlei Degenerationserscheinungen. Pathologisch ist an dieser Zelle nur die gesteigerte Vermehrungsfähigkeit. Die Zelle ist dem induktiven Einfluß des Gesamtorganismus und der Nachbarzellen entzogen.

Die neoplastische Zelle und ihre Nachkommenschaft bewahren in ihrer Entwicklung die Eigenschaften des Ursprunggewebes auch an den sekundär erkrankten Stellen, die von der ersten Zellenentwicklung ausgehen.

Diese Zelle machte Bard zum Ausgangspunkt einer „Krebstheorie“, auf die wir hier etwas näher eingehen müssen, weil Bard zum ersten Male eine Theorie nicht auf der Basis von anatomischen oder entwicklungsgeschichtlichen Ergebnissen begründete, sondern weil er als Stützpunkt seiner Krebstheorie die pathologische Physiologie benutzte.

Auf Grund seiner Theorie definierte Bard den Tumor überhaupt folgendermaßen:

Nur solche neugebildeten Gewebe darf man als Tumor bezeichnen, . . . „qui reconnaissent comme origine une multiplication cellulaire active née sous l'influence d'une cause étrangère à tout travail inflammatoire proprement dit!“

Es handelt sich, nach Bard, bei den Tumoren, um eine „Anomalie de développement cellulaire“, die zu vergleichen ist mit der Entwicklung von Organen während des fötalen Lebens, und zwar um eine Art von Monstrosität (une monstruosité du développement cellulaire).

Weshalb in dem einen Falle sich „organes complexes“ in dem anderen „des éléments primordiaux“ bilden, darüber wissen wir, nach Bard, nichts.

Zu dieser Zeit, als Bard seine Theorie aufstellte, war gerade der Streit zwischen Cohnheim und Virchow entbrannt, ob die Wanderzellen (Cohnheim) oder die Bindegewebszellen (Virchow) die Entzündung hervorrufen.

Beide Zellarten sind aber, nach Bard, indifferenter Natur und Bard erkannte beide Hypothesen an.

Im Gegensatze nun zu diesen indifferenten Zellen betonte Bard „la spécificité absolue des éléments anatomiques différenciés“.

„Il faut entendre, sagt Bard,<sup>2)</sup> par spécificité des éléments anatomiques ce fait que les divers types cellulaires constituent tout autant de familles, de genres et d'espèces qui comme les familles, les genres et les espèces animales peuvent bien remonter dans la

<sup>1)</sup> Anatomie pathologique générale des Tumeurs, leur Nature et leur Classification physiol. par L. Bard (Prof. agrégé à Lyon): Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1885. Bd. V, S. 247—265 und Bd. VI, S. 498—525. Du Cancer précoce de l'estomac (Lyon Méd., 1884 und I.-D. von Mathieu, Lyon 1884). La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon (Arch. de physiol., 1886, p. 406—420). Cfr. auch: Arch. de Méd. expér., 1890, T. II, p. 387; Sémin. méd., 1894, p. 113 und 446.

<sup>2)</sup> I. c. S. 252.



série ancestrale à une souche (Stamm) commune, mais qui ont pour-suivi leur évolution collatérale et sont devenues inaptes à se transformer les unes dans les autres.“

Selbst im Ei, das ein „organe complexe“ darstellt, mit seinen Kernfäden und Mikrosomen, findet nie eine Verschmelzung und Vermischung der Originalelemente statt.

Also kann auch, nach Bard, niemals eine ausgewachsene differenzierte Zelle in den embryonalen Zustand zurückkehren, um ein neues Leben anzufangen.

In dieser Beziehung zeigt sich also Bard als ein ausgesprochener Gegner der von Virchow aufgestellten Lehre von der Metaplasie der Zellen.<sup>2)</sup>

Der bisher allgemein gültigen Ansicht, daß die Embryonalzelle eine vollständig indifferente Zelle wäre, widerspricht Bard; auch die Embryonalzelle ist nicht indifferent, wir können es ihr bloß nicht, ebenso wie den Sporen von Parasiten, ansehen, welcher Natur sie ist.

Das Charakteristische an der Tumorzelle ist die Eigenschaft, die wir schon oben erwähnt haben, daß sie nicht den Gesetzen der Spezifität und der Reproduktion de leur type atavique“ gehorcht.

Joh. Müller's Ausspruch, daß alle Tumorgewebe ihre Analogie in einem normalen Gewebe des Organismus haben, wird von Bard dahin erweitert

„que toute tumeur tire son origine d'un groupe cellulaire de même type de l'organisme normal!“

Das Wichtigste bei der Krebsbildung ist also die Zelle, die Struktur ist, nach Bard, erst ein sekundäres Produkt. Und diese Zelle ist, nach Bard, eine spezifische, aber nicht im Lebert'schen Sinn als spezifisch der Form nach, sondern als „Cellule organisme vivant considérée dans sa physiologie et son évolution“. Von dieser Zelle gehen alle Lebenserscheinungen aus, intercelluläre Sekretion, Degeneration etc. Der Unterschied zwischen der normalen und Bard's neoplastischen Zelle ist der, daß bei der ersten durch die der Zelle innewohnenden Kraft regelmäßig ein ausgewachsenes Stadium folgt, während bei der Tumorzelle ein Stillstand in der Entwicklung eintreten ist. Statt Drüsen bilden sich z. B. Warzen oder Epitheliome.

Bard teilt allen Tumoren zwei Entwicklungsstadien zu; eine embryonale und eine ausgewachsene Form. Im übrigen unterscheidet er:

1. Einfache Tumoren (Tumeurs simples). (Tissu primordial unique dérivant d'un seul type cellulaire. Das Bindegewebe und die Gefäße spielen, nach Bard, überhaupt nur eine sekundäre Rolle.)
2. Tumeurs complexes, die auch ihren Ursprung von einem „unique tissu primordial“ nehmen, aber von mehreren typischen Zellen abstammen, wie z. B. die Tumeurs vasculaires, die vom Bindegewebe, Muskeln und den Endothelien ihren Ausgangspunkt nehmen.
3. Die Tumeurs composées, die ihre Entstehung von verschiedenenartigen Zelltypen auch verschiedenen Alters nehmen. Besonders bei den fötalen Inklusionen finden sich, nach Bard, „cellules d'origine et d'évolution différentes“. Diese

<sup>1)</sup> Wir kommen auf diese Frage noch späterhin im Zusammenhange zurück.

Entstehungsweise ruft bei den Tumoren auch versch. Gewebe hervor, die sich nachher zu einer Art von terat. Organismus vereinigen!

Vergleicht man die Bard'sche Einteilung der Geschwülste der bisher allgemein akzeptierten von Virchow, so entsprechen Tumeurs simples den histoiden Geschwülsten, die Tumeurs complexes den organoiden und die Tumeurs composées den teratoiden Geschwülsten Virchow's.

Bei den Tumeurs simples unterscheidet Bard sechs große Klassen:

- I. Bindegewebiger Typus,
  - a) embryonale Form (Sarkome),
  - b) ausgereifte Form (Myxome, Lipome, Fibrome, Endrome, Osteome);
- II. Tumoren epithelialer Natur (Haut),
  - a) embryonale Form (Epitheliome und Endotheliome)
  - b) ausgereifte Form (Papillome, Dermoidcysten);
- III. Tumoren drüsenepithelialer Natur,
  - a) embryonale Form (Carcinome [Epithéliomes glandulaires alvéolaires], glanduläre Epitheliome),
  - b) ausgereifte Form (Adenome, Cysten);
- IV. Tumoren vom „Type musculaire“,
  - a) embryonale Form (Myosarkom),
  - b) ausgereifte Form (Rhabdomyom);
- V. Tumoren vom „Type nerveux“,
  - a) embryonale Form (Gliom etc.),
  - b) ausgereifte Form (Neurom);
- VI. Tumoren vom „Type lymphatique“,
  - a) embryonal (Lymphosarkom),
  - b) ausgereifte Form (Lymphom).

Bei den Tumeurs complexes unterscheidet Bard:

- I. den Type vasculaire sanguin,
  - a) embryonale Form (Angiom),
  - b) ausgereifte Form (Aneurysma circoïdes);
- II. Type vascul. lymphat.,  
Lymphangiome.

Bei den Tumeurs composées sind die von zwei Geweben stammenden Tumoren die sog. Odontome; nimmt die Neubildung Ursprung von allen Geweben, dann bildet sich der Embryo.

Alle embryonalen Formen sind, nach Bard, bösartiger Natur, die ausgereiften Formen sind gutartig.

Das, was die eigentliche Bösartigkeit bei den malignen F. darstellt, das schnelle Wachstum und die Metastasen, müssen, Bard, auf ein und dieselbe Ursache zurückgeführt werden.

„La prolifération cellulaire qui ne dépasse par les étapes initiales inférieures est précisément celle qui doit être à la fois et la plus rapide et la plus tumultueuse!“

Das Reproduktionsvermögen der alten Zelle ist = 0. Die embryonalen Zellen aber haben Massen von Kraft aufgespeichert, die die alten schon zur Bildung von Geweben aufgebraucht haben. Deshalb verlaufen die malignen Tumoren bei jungen Leuten auch um so

<sup>1)</sup> Die Stellung Bard's zu den Endotheliomen ist nicht ganz klar, er betrachtet die Endotheliome als besondere Tumorgruppe nicht anzuerkennen.

artiger, weil hier die „Incitation hyperplasique primitive“ auf geeigneteres Gewebe trifft.

Es ist eine bekannte klinische Erfahrung, daß der Magenkrebs z. B. bei jungen Leuten viel bösartiger verläuft, als im höheren Alter.

Obwohl die Bard'sche Theorie mit der Cohnheim'schen große Ähnlichkeit hat, so ist doch ein großer Unterschied zwischen diesen beiden Theorien.

Nach der Bard'schen Theorie ist eine einzige in ihrer Art spezifische Zelle der Ausgangspunkt der Krebsentwicklung, deshalb läßt Bard die Cohnheim'sche Theorie auch nur für Ausnahmefälle gelten, nämlich für solche Stellen, wo sonst normalerweise Epithelien nicht vorkommen. Im Gegensatz zu Cohnheim, hält Bard den Tumor für eine lokale Erscheinung, die in jeder Altersepoche auftreten kann „parceque cette embryogénie des tissus se poursuit pendant toute la durée de la vie de l'individu!“

Ein Uebergang von gutartigen Tumoren in bösartige kommt, nach Bard, vor, wenn auch selten, aber nicht durch Umwandlung der alten Zellen in junge. Der Reiz, der eine ausgereifte Tumorform trifft, kann, nach Bard, unter Umständen auch embryonales Gewebe hervorrufen durch Produktion junger Zellen „qui ne dépasseront pas le type embryonnaire“. Es findet eine Art von Substitution statt, das ausgereifte Gewebe wird vom embryonalen überwältigt.

Auf Grund aller dieser Erwägungen kommt nun Bard zu folgender Definition des Tumors:

„Toute tumeur est une masse de nouvelle formation, plus ou moins bien circonscrite, née sous l'influence d'une anomalie spéciale du développement embryogénique des tissus constituée par l'hyperplasie ordinairement durable, des éléments anatomiques normaux qui évoluent d'ailleurs dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent à des étapes diverses de leur évolution physiologique!“

Nachdem Bard seine Ansichten über die allgemeine Entstehung der Tumoren auseinandergesetzt hat, wendet er sich nun speziell den Tumoren vom epithelialen Typus, den Epitheliomen und Adenomen zu.

Die Entstehung der Epitheliumtumoren war, wie wir gesehen haben, durch die Arbeiten von Thiersch und Waldeyer auf die Epithelialzelle zurückgeführt worden, Virchow's Bindegewebstheorie ließ man fallen; nichtsdestoweniger hatte aber auch diese Theorie, wie wir noch sehen werden, ihre Anhänger, besonders bei den französischen Forschern, z. B. bei Cornil und Ranvier gefunden.

Bard läßt auch die Epitheliumtumoren aus seiner neoplastischen Zelle hervorgehen, aber nicht im Sinne von Remak, Thiersch und Waldeyer. Die Keimblätter spielen, nach Bard, keine Rolle. Die Epitheliumtumoren, sagt Bard . . . tirent leur origine d'une cellule unique ou d'un groupe cellulaire de même type de l'organisme normal . . .

Toute cellule épithéliale naît d'une cellule de même type qu'elle, et les diverses variétés des cellules épithéliales ne se transforment pas plus les unes dans les autres que dans un type cellulaire plus éloigné, comme le serait par exemple une cellule nerveuse ou musculaire . . .

Les diverses variétés physiologiques de cellules épithéliales peuvent toutes en effet présenter l'anomalie de leur développement embryogénique, qui donne naissance aux tumeurs.



„Evolution cornée“, beim Epitheliom im Zentrum, weil dort die alten Zellen vorhanden sind, bei den Papillomen auf der Oberfläche.

Bard beschreibt zum ersten Male noch eine neue Form der Entwicklung, die er als „Evolution sébacée“ bezeichnete bei der von ihm als „Epitheliome sébacée“ benannten Geschwulstart.

„Dans les diverses tumeurs des deux types épidermiques il peut exister tous les intermédiaires entre les formes épithéliomateuses les plus embryonnaires et les plus malignes et les formes adénomateuses les plus parfaites et les plus benignes.“

Bei den Schleimhautepitheliomen unterscheidet Bard, wie auch die anderen Forscher, solche vom Typus der Pflaster- und solche vom Typus der Zylinderepitheliome.

Die zweite große Gruppe der Epitheliome bilden die Drüsenepitheliome.

Auch die Zellen dieser Epitheliome nehmen denselben Entwicklungsgang wie die der Hautepitheliome.

„Aux diverses étapes de cette évolution physiologique correspondent des caractères morphologiques, qui se retrouvent dans les diverses variétés de leurs tumeurs embryonnaires.“

In normaler Weise entwickeln sich diese Zellen mit dem Bindegewebe zu Tubuli oder Acini — à l'état pathologique il est habituel que les tumeurs glandulaires ne vont pas sans un stroma plus ou moins abondant auquel on a fait jouer à tort le rôle principal.

Das andere Ende der Stufenleiter bei der Entwicklung der Zellen bilden die glandulären Adenome, die zur Sekretion geeignet sind.

Nach Bard kann also jede Zellspezies der Sitz einer neoplastischen Zellerkrankung werden, für jede Zellspezies gibt es eine Carcinomform, die ihr eigen ist, und der Eigentümlichkeiten des ursprünglichen Zellgewebes und eine Entwicklungsbeharrlichkeit anhält. Den Virchow'schen Satz: „Omnis cellula e cellula“ erweiterte Bard dahin, daß er sagte: „Omnis cellula e cellula ejusdem naturae“.

In einer späteren Arbeit<sup>1)</sup> stellte Bard noch seine Theorie von dem „arbre histogénétique“ auf. Das Ei teilt sich in Tochterzellen und diese weiter fort. Es bildet sich ein Stamm mit Aesten. Nur an dem äußersten Ende der Zweige finden sich differenzierte Zellen, die durch nichts in ihrer Spezifität geändert werden können. Epithelialtumoren entstehen aus Epithelien. Bindegewebstumoren aus Bindegewebe. Der Ersatz der alten Zellen durch neue geht nach bestimmten Gesetzen vor sich, wenn die leitende Kraft aber verloren geht, dann tritt eine Unregelmäßigkeit ein, es bilden sich entweder zu viel Zellen, und dann entsteht ein Tumor oder gar keine. Auf diesen „Arbre histogénétique Bard's“ begründeten viele französischen Forscher, z. B. Demargue, eine Vererbungstheorie.

„Toutes les cellules d'un organisme“, sagt Domergue,<sup>2)</sup> „possèdent la propriété héréditaire de donner naissance à un néoplasme“.

In bezug auf die Art des Wachstums der Carcinome vertritt Bard denselben Standpunkt wie späterhin Ribbert, daß die Carcinome nur durch die eigene den Zellen innewohnende Kraft wachsen.

„Ni le tissu conjonctif, ni les globules blancs n'interviennent dans le processus d'accroissement et d'extension des tumeurs épithéliales.“

<sup>1)</sup> Anatomie pathol. Paris 1890.

<sup>2)</sup> l. c. S. 376.

See p 497  
for significance  
of this in relation  
to medical  
practice



solche sind ja die Zellen) durch chemische Stoffe ist nicht neu. **Ural**t ist vielmehr der Glaube, daß ein lebendes Wesen verjüngt werden könne durch die „bekannten Säfte der Hexen“ per quos re-noveta senectus in florem redeat primosque recolligat annos“. . . .

Ich hoffe, sagt Weigert, die moderne Verjüngungstheorie wird **eben**so in das Bereich der Fabel verwiesen werden wie die alte! **Spr**icht sich hier Weigert gelegentlich des Streites zwischen **Co**hnheim und Stricker<sup>1)</sup> mehr ironisch über diese Rückkehr der Zellen in den Jugendzustand aus, so sucht Paget<sup>2)</sup> speziellere Gründe heranzuziehen für den Nachweis, daß die Krebszelle nicht mit der Embryonalzelle identisch sein könne. Die Embryonalzellen sind an physiologische Entwicklungsgesetze gebunden; **denn** eine embryonale Leber kann sich nicht von selbst in eine Lunge **um**wandeln.

Auf demselben Standpunkte stand auch I. Marshall,<sup>3)</sup> der ebenfalls betonte, daß die Embryonalzelle stets den biologischen Gesetzen folge.

Speziell gegen die Bard'sche Theorie wandten sich Fabre-Domergue<sup>4)</sup> und besonders L. Pfeiffer,<sup>5)</sup> der die Bard'sche Hypothese für seine parasitäre Theorie zu verwenden suchte.

Auf Grund der Bard'schen Theorie müßte der von Pfeiffer als Ursache des Krebses vermutete Parasit<sup>6)</sup> nur je eine Zellspezies mit seiner Nachkommenschaft heimsuchen und alle anderen unbelästigt lassen.

Das wäre nun, nach Pfeiffer, aber tatsächlich beim Zellparasitismus der Fall, denn es gibt nach Pfeiffer spezielle Epithel-, Muskelzell- und Serumschmarotzer.

Jedenfalls hat nun auch die Lehre, daß die Embryonalzelle die Keimstätte der Krebsbildung wäre, eine starke Erschütterung erhalten, da der Nachweis von der Identität der Krebszelle mit der Embryonalzelle nicht erbracht werden konnte.

## Die Befruchtungstheorien. ←

See wk  
Virchow  
about 1  
p. 443

**Die Zellkonjugation; Epithelinfektion, durch ein unbekanntes Virus. Die Befruchtung durch Leukocyten (Chromatinkörner). Allgemeines über die Bedeutung der Leukocytenbefunde in den Krebstumoren. Schleich's Befruchtungstheorie. Die Kernkonjugation. Auerbach's Theorie. Die Eizelle und ihr Verhältnis zur Krebsentstehung (Critzmann's und Beard's Zwillingstheorie).**

Die merkwürdige Eigenschaft der Krebszelle, unbegrenzt zu wuchern, hatte seit der Entdeckung der Zelle und ihrer Beziehungen

<sup>1)</sup> Cfr. Deutsche Med. Wochenschr., 1893, S. 475.

<sup>2)</sup> Brit. med. Journ. Nov. 1887.

<sup>3)</sup> The Morton lecture on Cancer: Lancet 21./11. 1889 und 22./8. 1891. Die Statuten der im Jahre 1887 von Morton in London begründeten Stiftung bestimmten, daß alljährlich eine Autorität über Cancer und cancerous diseases einen Vortrag halten müßte.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

<sup>5)</sup> Die Protozoen als Krankheitserreger, mit 5 Nachträgen. Jena 1895.

<sup>6)</sup> Wir kommen noch späterhin auf dieses Gebiet im Zusammenhang zurück.





Eindringen epithelialer Elemente eine Umwandlung der Nachbarteile stattfindet.<sup>1)</sup>

Klebs stellte sich diesen Prozeß gleichsam als einen Befruchtungsvorgang vor, indem die vom Mutterboden abgelösten Protoplasma-körperchen mit dem Plasma der bindegewebigen Elemente verschmelzen, worauf dann die Furchung und die Bildung von groß-kernigen Epithelzellen einträte.

Späterhin glaubte Klebs,<sup>2)</sup> in den Leukocyten den befruchtenden Faktor gefunden zu haben, der die Epithelzelle zur Wucherung anregt. Klebs fand in Krebs epithelien häufig eingeschlossen Leukocyten, auch Fragmente von solchen, welche teils von einem hellen Hofe umgeben waren, teils frei im Protoplasma des Zellenleibes lagen. Auch innerhalb der karyokinetischen Figuren<sup>3)</sup> fand Klebs<sup>4)</sup> oft Kernfragmente von Leukocyten. Nach Klebs nun vereinigt sich das Chromatin der Kernfragmente direkt mit den Chromatinschleifen des sich teilenden Kernes — ein Vorgang der, nach Klebs, einen Kopulationsprozeß darstellt. Es bilden sich dadurch Zustände von Hyperchromatose, welche zur Bildung wahrer Riesenmitosen führen und dadurch das Wachstum und die vermehrte Teilung der Geschwulst veranlassen. Es handelt sich, nach Klebs, also hierbei um eine symbiotische Entstehung von Vegetationsvorgängen in den Geschwülsten, und Klebs identifiziert diesen Prozeß mit dem bei der Befruchtung des Eies vor sich gehenden, nur daß in dem letzteren Falle ein Spermatozoon, im ersteren aber die durch die Leukocyten in die Zelle eingeführten Chromatinkörperchen, die Klebs als die „Keimkörner“ des Carcinoms ansieht, das befruchtende Agens darstellen. Die Störung des normalen Wachstums der Zelle nannte Klebs „Blastose“.

In Deutschland war hauptsächlich v. Hansemann<sup>5)</sup> ein Vertreter der Klebs'schen Befruchtungstheorie.

Auch in England erkannte man die Klebs'sche Befruchtungstheorie an. Schon früher hatten Creighton und dann Shattock und Ballance<sup>6)</sup> dieselbe Theorie verteidigt.

Die beiden zuletzt genannten Autoren hatten nämlich die mikroskopische Beobachtung gemacht, daß bei längerer antiseptischer Aufbewahrung von frischen Gewebsstücken in den Zellen des Carcinoms und des Stromas ein körniger Kernchromatinerfall vorkommt (durch Fuchsinfärbung nachzuweisen!). Die Chromatinteilchen wandern in das Protoplasma und bleiben in fädiger Verbindung mit dem Kern. In normalen Geweben fanden sich derartige Erscheinungen, nach Shattock und Ballance, nicht.

Auch diese Autoren hielten die Chromatinkörperchen, die sie mit „Granula“ bezeichneten (identisch mit Klebs' Keimkörnern), für die Keimkörner des Carcinoms.

Aber bald machte sich gegen die Klebs'sche Befruchtungstheorie eine Opposition geltend.

<sup>1)</sup> Regeneration des Plattenepithels (Arch. f. experim. Pathol., Bd. III, S. 154). Cfr. auch: Prager Vierteljahrsschr., 1875.

<sup>2)</sup> Allg. Pathologie. II. Teil. Jena 1889. S. 399.

<sup>3)</sup> Wir kommen auf diesen Gegenstand noch späterhin zurück.

<sup>4)</sup> Cfr. auch Vortrag auf der 62. Naturforscherversammlung.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 119, 1890 und Archiv f. Anat. und Physiol., 1890.

<sup>6)</sup> Transact. med. Soc. of London, 1889 und Brit. med. London, 1888, p. 1059.

Zunächst betonte Hauser,<sup>1)</sup> daß er niemals eine Verschmelzung derartiger Kernfragmente mit der gesetzmäßig entwickelten Kernteilungsfigur beobachtet hätte; es war vielmehr mit der Anwesenheit solcher Chromatinkörner stets eine Unregelmäßigkeit in der Entwicklung der Kernfigur verbunden (unregelmäßige Lagerung, Konglutination der Chromatinschleifen etc.).

Die Chromatinkörner finden sich, nach Hauser, nur im Anfangsstadium des Kernteilungsprozesses, eher wird dadurch eine Störung — als eine Förderung des Kernteilungsprozesses hervorgerufen. Nach Hauser dienen die eingewanderten Leukocyten, deren Anwesenheit in den Epithelien nicht bestritten wird, mehr zur Ernährung der Epithelien!

Auch Noeggerath<sup>2)</sup> spricht den Leukocyten jede aktive Beteiligung an dem Wachstum und Aufbau der Geschwulst ab.

Die Leukocyten können Teile zertrümmern und mit diesen beladen in die Lymphräume gelangen.

Noeggerath will dies durch folgende Reaktion nachgewiesen haben: Alte Präparate in Balsam eingeschlossen und mit Alaunkarmin gefärbt werden durch Xylol und Alkohol zu erneuter Farbaufnahme vorbereitet und dann nach Gram nachgefärbt. Violett wird dann ausgezogen, und die rote Farbe scheint wieder durch, dann bleiben alle Leukocyten rosarot, während die Carcinomkerne und ihre Derivate dunkelviolett erscheinen.

Auch R. Beneke<sup>3)</sup> legte den in den Carcinomzellen gefundenen Chromatinkörnchen nicht die fundamentale Bedeutung bei, die Klebs ihnen gibt, da derartige Chromatinkörperchen, nach Beneke, allgemein bei nekrotischen Vorgängen gefunden würden.

Direkt ironisch kritisiert C. Karg<sup>4)</sup> die Klebs'sche Theorie: „Mit der ihm eigenen Bilderreichen Phantasie“ sagt Karg, „verfolgt Klebs alle Stadien, welche die Zelle vom Moment des Eindringens des befruchtenden Keimkorns an bis zum Abschluß der Teilung durchläuft, und gibt davon Abbildungen!“

H. Stroebe<sup>5)</sup> hält die Klebs'sche Hyperchromatose für eine Degenerationserscheinung des Kerns; denn Safranin und die Flemming'sche Lösung färben auch Degenerationsprodukte.



Fig. 12.

Aus Stroebe: Celluläre Vorgänge in Geschwülsten. Tafel I.

Nach Stroebe finden sich in den Kernen neben dem feinen Chromatinnetz ein oder mehrere größere, glänzende, homogene

<sup>1)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom etc. p. 73.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.

<sup>3)</sup> Cfr. Sammelreferat in Schmidt's Jahrbüchern. 1892.

<sup>4)</sup> Ueber das Carcinom (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892, Festschrift für Thiersch).

<sup>5)</sup> Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. (Beitr. zur patholog. Anatomie und allg. Pathologie. 1892, Bd. 11, Heft I.)

chly picto-  
ial Phantasie

Körner und Bälkchen mit intensiv leuchtender, roter Safraninfärbung. Diese Körnchen, die identisch sind mit Klebs' Keimkörnchen, hält Stroebe für Degenerationsprodukte; das feine Chromatingerüst des Kerns fällt zusammen und bildet Klumpen (Pfitzner).<sup>1)</sup>

Das vermehrte Auftreten färbbarer Substanzen im Kern, das blasige Aufgetriebensein des Protoplasma spricht, nach Stroebe, für eine Degenerationserscheinung.

Die Leukocyten spielten schon in früherer Zeit in der Krebspathologie eine große Rolle. Hatte doch Classen<sup>2)</sup> seine Theorie darauf begründet, daß die Krebszellen aus den Leukocyten sich entwickelten, und Köllert<sup>3)</sup> hatte sogar die Leukocyten als die „Keimzellen“ angesprochen, aus deren Teilung oder Sprossung sämtliche Körpergewebe entstehen.

Diese Ansichten erwiesen sich nun als irrig. Nichtsdestoweniger haben die Leukocyten doch ihre Bedeutung für die Carcinomentwicklung.

Schon Hauser hatte, wie wir oben erwähnt haben, die Leukocytenbefunde in den Carcinomzellen dahin gedeutet, daß sie zur Ernährung der Krebszelle dienen.

Bekanntlich sind nach der Metschnikoff'schen Phagocytenlehre die Leukocyten „Freßzellen“, die imstande sind, kleine Partikelchen, auch Bakterien ihrem Körper einzuverleiben und zu verdauen.

Daß auch die Krebszelle eine derartige Eigenschaft besitzt und eingedrungenen Leukocyten frißt und verdaut, will Nikiforoff<sup>4)</sup> erster beobachtet haben.

Auch Stroebe<sup>5)</sup> fand Leukocyten sowohl in den Carcinomepithelien, als auch in den Stromazellen, und zwar in aufgelöstem Zustande.

Stroebe sah die Leukocyten im Protoplasma der Zelle, welche aufgenommen hatte, oft von einem hellen Hofe umgeben, so daß in einer Vakuole zu liegen schienen, oft jedoch fand er nur Trümmer in Gestalt glänzender, durch Safranin scharf rot gefärbter, homogener Tropfen oder Schollen!

Oft war der Leukocyt ganz aufgeessen, dann war im Protoplasma der Geschwulstzelle nur noch eine helle vakuolenartige Stelle vorhanden, welche Stroebe, ebenso wie Nikiforoff, als Residuum eines Leukocyten deutete. Auch Stroebe teilt die Ansicht Hauser's, daß die Leukocyten als Nahrung für die Geschwulstzellen dienen: die Klebs'sche Befruchtungstheorie konnte er nicht bestätigen.

Wir werden noch späterhin bei Besprechung der Parasitentheorie die Bedeutung der Leukocytenbefunde zurückkommen, jedenfalls diese Tatsachen zu vielfachen irrigen Deutungen geführt; st Anhänger der Parasitentheorie wie Borrel<sup>6)</sup> gaben zu, daß als Parasiten gedeuteten Befunde degenerierte Leukocyten wären, während Ruffer<sup>7)</sup> behauptete, daß die Leukocyten in die Epithelien

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, 1886, Bd. 103.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 242.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 253.

<sup>4)</sup> Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 8.

<sup>5)</sup> l. c. S. 436.

<sup>6)</sup> Sur un mode de formation cellulaire intranucléaire pouvant éveiller à tort de parasites dans l'épithéliome. (Soc. de Biol., 1892, p. 14—16).

<sup>7)</sup> 11. Internationaler med. Kongreß. Rom 1894.



Prozeß vollzieht. Diese Forscher glaubten in der Kernkonjugation einen wichtigen Faktor zur Klärung aller Fragen, die das Krebsproblem betreffen, gefunden zu haben. Sie beobachteten bei Mäusen, daß bei der Transplantation von Geschwulstteilen, bei denen sich eine Kernkonjugation vorfand, bessere Resultate erzielt wurden, als bei solchen ohne Kernkonjugation.

Die Kernkonjugation, sagt Bashford,<sup>1)</sup> vermag ohne weitere Hypothesen alle Charakteristika einer bösartigen Geschwulst zu erklären, nämlich ihren lokalen, gelegentlich polyzentrischen Ursprung, ihre Unabhängigkeit, ihre Fähigkeit infiltrierend zu wachsen, ihre Differenzierung in der Richtung des Muttergewebes, die Erscheinungen der künstlichen Übertragung und deren Beschränkungen und schließlich die sekundäre Bösartigkeit komplizierter, unzweifelhaft kongenitaler Tumoren. Eine bösartige Geschwulst, sagt Bashford, ~~ähmt~~ reicht mehr einer Protozoenkolonie, die durch Kernkonjugation entstanden ist, als einem Metazoenembryo oder Individuum. Bashford leugnet aber ganz energisch, daß das krebsige Gewebe und das Keimgewebe identisch wären.

Eine der Klebs'schen Theorie ähnliche Hypothese veröffentlichte im Jahre 1890 C. L. Schleich.<sup>2)</sup>

Auch Schleich glaubt, daß der ganze Werdegang des Carcinoms nur in der Entwicklung des befruchteten Eies sein Analogon habe.

Die Geschwulst ist, nach Schleich, ein Produkt pathologischer Zeugung und Befruchtung. Das Befruchtende, sagt er, gewissermaßen das pathologische Sperma, kann kein Coccus, kein Krebsstoff etc. sein, sondern es ist etwas der befruchteten Zelle an Dignität völlig gleichstehendes, adäquates, es ist die infektiös gewordene Gewebszelle selbst.

Infektiös kann aber jede Zelle werden, welche in gewissen Stadien Reizungen ausgesetzt ist, jede Zelle kann eine Art pathologischen Spermas abgeben und durch Konjugation mit ihrer Nachbarzelle dieselbe befruchten.

Damit glaubt nun Schleich die Ursache für die Entstehung von histoiden, typisch und atypisch organoiden Geschwülsten gefunden zu haben.

Nur durch diese Erklärung wird es, nach Schleich, verständlich, daß so weit gehende Analogien, welche sogar die allerfeinsten, der Forschung zugänglichen Kernteilungsphänomene umfassen, zwischen Tumorgewebe und embryonalem Proliferationsgewebe bestehen.

Allerdings hat Schleich niemals eine Zelle im Stadium der Konjugation beobachtet, aber er meint auch dem Ei sehe man es nicht an, ob es befruchtet sei, nur aus der sich manifestierenden Bewegung der inneren Teile — an der Kernteilung, Furchung etc. könne man den Zustand der Befruchtung erkennen.

„Wenn ich,“ sagt Schleich, „eine Bindegewebszelle, eine Muskelzelle oder eine Epithelzelle in einem Zustande sehe, der mir verrät, daß in denselben eine besondere Bewegungsrichtung angeregt

<sup>1)</sup> (Vfr. auch Carcinomliteratur (Beilage zur Deutschen Medizinalzeitung), II. Jahrg., Nr. 9.

<sup>2)</sup> Die Aetiologie der Geschwülste. Versuch einer Analyse ihres Wesens, 1890. (Selbstverlag) in Kommission bei Enslin und: Infektion und Geschwulstbildung (Deutsche med. Wochenschr., 1891. Nr. 3).

ist, daß hier ein besonderer formativer Reiz ausgeübt wird, so bin ich nach dem Stande der Wissenschaft berechtigt zu sagen, hier kann nur etwas eingewirkt haben, das sich zum Spermatozoon verhält, wie etwa die Eizelle zum Colostrumkörperchen, daß eine Art pathologischer Befruchtung stattgefunden hat, die in dem Modus physiologischer Befruchtung ihr einziges Paradigma hat.“

Und diese Befruchtungsenergie wohnt den Zellen des eigenen Organismus inne, jede Zelle kann unter gewissen Umständen infektiös werden.

Die Geschwulstbildung ist also, nach Schleich, eine Form der endogenen Infektion.

Dabei handelt es sich nun, nach Schleich, nicht um ein Gewebe, welches zu embryonalem Keimgewebe wird, sondern um einen völlig neuen Befruchtungsmodus, welcher dem Gewebe einen von der embryonalen Befruchtung fern abgelegenen, völlig neuen, ja heterologen Bewegungsanstoß erteilt. In dieser Fremdartigkeit liegt auch, nach Schleich, die Ursache der Heterologie der echten Geschwülste.

Aus diesen Gründen bekämpft Schleich auch die Embryonaltheorie von Boll (cfr. S. 329), von der Rückkehr des Gewebes zu embryonalem Keimgewebe infolge Rückkehr der Gefäße und des Bindegewebes zu Gefäßkeimgewebe. Denn wäre dies denkbar, so müßte, nach Schleich, aus diesem embryonalen Keimgewebe auch das werden, was sonst aus ihm wird, nämlich normales Gewebe.

Ebenso wendet sich Schleich gegen Cohnheim's Theorie. Auch liegengebliebene entwicklungsfähige, embryonale Keime können sich nur zu dem entwickeln, was zu werden ihre ursprüngliche Bestimmung war, d. h. normales Gewebe.

Die Cohnheim'sche Theorie hat nur für gewisse Tumoren, wie für die Teratome, Naevi etc. Gültigkeit. Für die extrauterin entstehenden Tumoren kann man aber nur einen erneuten pathologischen Befruchtungsvorgang heranziehen, welcher erst dann einsetzt, wenn der von der Zeugung her den Zellen immanente Wachstumstrieb erloschen ist.

Nach Schleich muß man die hypertrophischen, hyperplastischen, atrophischen und aplastischen Prozesse, (Naevus, Angiom, Warze) Neubildungen, die durch Vererbung oft übertragen werden, wozu der Anstoß direkt vom physiologischen Sperma ausgeht, von den echten Tumoren trennen.

Die Körperzellen können erst nach ihrer Vollreife, wobei sie mehr ein labiles, vegetatives Dasein führen durch einen erneuten Reiz in ihren Lebensbedingungen verändert und infektiös werden, d. h. zu einem pathologischen Sperma gewissermaßen ungestimmt werden, und nach Infektion ihrer Nachbarzelle kann sich eine Geschwulst entwickeln.

Schleich stellt sich nun vor, daß die Zelle nach Erlöschen ihres Wachstumstriebes gewissermaßen in einen passiven, widerstandsunfähigen Zustand versetzt wird, welcher selbst bisherige physiologische, funktionelle Reize nunmehr in völlig anderer Weise auf sie einwirken läßt.

Die widerstandslose Zelle kann also, nach Schleich, ein pathologisches Sperma der Geschwulst werden. Es bildet sich dann durch pathologische Zeugung und Befruchtung ein Organismus, eine Art fragmentarischen, unvollkommenen in der Tat parasitischen Embryos, eine Geschwulst.

Dieser Modus ist, nach Schleich, derselbe vom Fibrom bis zum Carcinom.

Auf Grund dieser theoretischen Betrachtungen stellt Schleich folgende Einteilung der Geschwülste auf:

- I. Erworbene oder vererbte hyperplastische Neubildungen (entsprechen allen histoiden und typisch organoiden Tumoren Virchow's).
- II. Die von der physiologischen Zeugung her verlagerten, zu histoiden und typisch organoiden Neubildungen auswachsenden Tumoren. Diese Gruppe umfaßt alle Fremdbildungen vom Naevus bis zum Teratom, welche intrauterin angelegt sind.
- III. Die echten durch extrauterine und pathologische Zeugung und Befruchtung gebildeten Geschwülste, die Schleich in folgende Gruppen einteilt
 

<ol style="list-style-type: none"> <li>a) hyperplastische</li> <li>b) embryonal präformierte</li> <li>c) Tumoren, die durch Autoinfektion sich entwickeln, infolge einer pathologischen Zeugung. Bilden das befruchtende Agens die Leukocyten, dann entsteht ein Lymphom; die Autoinfektion durch Bindegewebszellen erzeugt das Sarkom, die durch Epithelien das Carcinom!</li> </ol>	{	bei beiden Gruppen rührt der Antrieb zur abnormen Wachstumsenergie von der physiologischen Zeugung her.
---	---	---

Schleich sucht nun seine Theorie mit der ganzen Carcinom-pathologie in Einklang zu bringen.

So glaubt er z. B. die Prädilektionsstelle der Carcinombildung (Uterus, Mamma, Hoden) darauf zurückführen zu können, daß diese Organe gerade im Stadium der Vollreife oder Ueberreife carcinomatös werden. Auch die Tatsache, daß Sarkome mehr bei jugendlichen, Carcinome mehr bei älteren Individuen auftreten, glaubt Schleich dadurch erklären zu können, daß im Bindegewebe der Wachstumstrieb eher erlischt, als in den Epithelien. Nun erhält sich aber, wie Waldeyer und Thiersch nachgewiesen haben, das Epithel länger proliferationsfähig als das Bindegewebe, ein Verhältnis, welches Schleich durch den Begriff des differenten Auslöschungstermins des physiologischen Wachstums zu erklären versuchte.

Aber nicht die Entfaltung der Proliferationskraft des Epithels gegen das gleichsam senil geschwächte Bindegewebe ist die Ursache der Krebsbildung, denn sonst müßten ja nach Schleich in einem gewissen Alter bei demselben Individuum überall Carcinome entstehen, wo Epithel und Bindegewebe sich berühren, sondern die Ursache der Krebsbildung liegt, nach Schleich, in der Entfaltung der Befruchtungsenergie im Augenblicke des Erlöschens des von der physiologischen Zeugung her immanenten Wachstumstriebes in den Epithelien.

Den Uebergang gutartiger Tumoren in bösartige glaubt Schleich auch auf Grund seiner Theorie erklären zu können. Das in histoiden und typisch organoiden Geschwülsten produzierte Gewebe besitzt nicht die vitale Widerstandsenergie normaler Gewebe. Auch in diesen Geweben erlischt der physiologische Widerstand in der Zelle früher als in ihrer Matrix, dieselben sind gleichsam früh alternd, kurzlebiger als ihre Paradigmen, und so kann, nach Schleich, in hyperplastischen Neuformationen ebenso wie in ursprünglich versprengtem Keimgewebe

sehr wohl und nur allzu häufig der endogene Befruchtungsmodus einsetzen.

Nur dies wäre, nach Schleich, die einzige Erklärung dafür, wie aus einem Adenom ein Carcinom, aus einem Naevus ein Sarkom und aus einem Papillom ein Cancroid hervorgehen kann.

Die Entstehung der Metastasen findet, nach Schleich, nur durch mechanische Ursachen ihre Erklärung. Wandert die infektiös gewordene Zelle und deren Sprossen von Ort und Stelle oder werden sie mechanisch durch den Blut- und Lymphstrom fortgeschwemmt, so ist das Weiterwachsen des embolisierten Keimes und die Infektion der Umgebung nicht weiter zu verwundern; denn handelt sich hier um völlig analoge Dinge wie bei der metastatische Eiterung. Macht hier, sagt Schleich, der Staphylococcus in der Kapillarembolie einen typischen Abszeß, welcher sich durch Neuerzeugung des organisierten Fermentes vergrößert, so gibt dort der befruchtete und befruchtende Geschwulstkeim den Geweben den Anstoß zur Gewebsneubildung im Sinne der spezifischen Selbstinfektion des Organismus mit wucherungsfähigen Zellen.

Die eigentliche Ursache der Geschwulstbildung hängt also, nach Schleich, zusammen mit biologischen Entwicklungsprozessen in der Zelle selbst, und insofern ist also die ganze Schleich'sche Theorie nur eine Erweiterung der schon von Recklinghausen (S. 299) ausgesprochenen Idee von dem Kopulationsvorgang der Zellen. Wir haben schon an dieser Stelle erwähnt, besonders Ribbert, die Richtigkeit der sowohl von Recklinghausen als auch von Schleich ausgesprochenen Behauptung der Umwandlung der Nachbarzellen durch die infektiös gewordenen Zellen, anzweifelte.

Ist diese sog. Metaplasie der Zellen, auf die wir noch später sprechen kommen, nicht erwiesen, dann ist allerdings das Wachstum des Carcinoms, nach der Recklinghausen'schen und Schleich'schen Hypothese, nicht zu erklären.

Auch im übrigen ist die Schleich'sche Theorie nur hypothetischer Art. Auch Schleich beschränkt sich, ebenso wie Virchow, nur auf allgemeine Ausdrücke über den „Reiz“, der die Zellen trifft, welcher Art derselbe aber ist, darüber kann Schleich auch keine Auskunft geben. Als man dann in jüngster Zeit, wie wir sehen werden, besonders die Protozoen als die Ursache der Krebsbildung anschilderte (gläubte Schleich<sup>1)</sup> in diesen das Seminium zu finden, welches die vorhandenen, epithelialen Mutterkeime befruchtet und zur Entstehung der pathologischen Furchungskugel Veranlassung gibt, aus welcher die „vorausstehende“ Bastardbildung der Krebsgeschwulst entsteht.

Für alle die eben erörterten Befruchtungstheorien nimmt nur C. Karg die Priorität für sich in Anspruch. Schon ein Jahr vor der Klebs'schen Veröffentlichung will dieser Autor<sup>2)</sup> dieselben Ideen ausgesprochen haben und auf eine Analogie mit dem Sperma und dem Ovulum hingewiesen haben, aber ohne solche Schlußfolgerungen daraus zu ziehen, wie es z. B. Klebs tat. Auch, nach Karg, (cf. S. 436) bringen die Leukocyten den fixen Zellen nur das Nährmaterial

<sup>1)</sup> Die medizinische Woche, 1902, Nr. 20.

<sup>2)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 25, 1887, S. 323 und Bd. 34, 1892.



besonders Kernchromatin. Karg konnte dies am Präparate nachweisen. Bei Färbung des Tumors mit Hämatoxylin und Karbolfuchsin und Differenzierung mittelst schwachsauren Alkohols sieht man neben Leukocyten Zellen, die den Ehrlich'schen Mastzellen ähnlich sehen, in die Epithelien einwandern. Aber dieser Vorgang stellt nichts für Carcinom Charakteristisches dar; denn man beobachtet diese Erscheinung auch bei der Wundheilung und der Granulationsbildung. Wäre die Befruchtungstheorie richtig, dann müßte sich ja jedesmal durch Einwanderung von Leukocyten in die Epithelien ein Carcinom bilden.

Bisher hatten alle Autoren den „Befruchtungsvorgang“ in der Carcinomzelle nur als Analogie mit dem eigentlichen Befruchtungsprozeß angesehen, auch Virchow, der doch hauptsächlich seine Aufmerksamkeit der anatomischen Analyse des Krebses gewidmet hatte, und bei der Aetiologie des Krebses niemals über den allgemeinen Begriff eines spezifischen Reizes hinausgegangen war, sagte,<sup>1)</sup> daß es ein Virus gäbe, demgegenüber das Matrikulargewebe sich verhielte wie das Ovulum gegenüber dem männlichen Samen.

Nun aber gab es auch Autoren, die nicht nur das ganze Krebsproblem als ein Analogon der Befruchtungsprozesse ansahen, sondern direkt mit dem Befruchtungsvorgange in Verbindung brachten.

Schon Royer Collard<sup>2)</sup> hatte den Cancer mit der Entwicklung eines Embryo verglichen, beide waren nur durch die mehr oder minder vorgeschrittene Zusammensetzung ihrer Elementarteile voneinander unterschieden. Auch Bard (cfr. S. 429) hatte das Carcinom als eine „Anomalie de développement cellulaire“ charakterisiert die zu vergleichen wäre mit der Entwicklung von Organen während des fötalen Lebens — als eine Art Monstrosität, und Critzmann ging noch einen Schritt weiter, indem er das Carcinom direkt als Zwillingsembryo bezeichnete. — Daß oft vollständig ausgebildete Organe, besonders in angeborenen Tumoren, gefunden werden, haben wir schon an einer anderen Stelle erwähnt (cfr. S. 241). So beschreibt z. B. Lothar Hennig<sup>3)</sup> den Befund einer völlig ausgebildeten Retina in dem Sakraltumor eines Fötus, den er als einen parasitären Fötus auffaßt.

Critzmann<sup>4)</sup> nun wollte beobachtet haben, daß in gewissen Familien oft die Aufeinanderfolge und Abwechselung von Zwillingsgeburten und Krebs stattgefunden hätte.

Auf Grund dieser angeblichen Tatsache stellte Critzmann nun die Theorie auf, daß auch der Krebs ebenso wie die Zwillinge durch die Entwicklung von zwei Eiern sich bilden. Zwillinge entstehen durch gleichzeitige Befruchtung von zwei Eiern, der Krebs aber durch die Einschließung des einen Eies in das andere! Es bleiben Epithelmassen des eingeschlossenen Eies in das Gewebe des aus dem anderen entwickelten Organismus zerstreut liegen und warten, bis sie sich entwickeln können.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 79, S. 225.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 127.

<sup>3)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 28, S. 593.

<sup>4)</sup> Le Cancer. Thèse de Paris, 1894 (enthalten in dem von Léauté herausgegebenen Werke: Encyclopédie des aide mémoire, Paris 1894 (Masson), 167 S.). Die Schrift war mir nicht zugänglich, ich kenne sie bloß aus den Auszügen von Fabre-Domergue und Pianese.

Der Krebs ist also, nach Critzmann, ein abortiver Fötus in einem anderen, der sich entwickelt hat. „Le cancer est le frère de l'individu, qui le porte.“

Critzmann glaubte eine Bestätigung seiner Theorie in dem Umstande zu finden, daß in Krebsfamilien Zwillinge von Krebs verschont geblieben wären.

Daß diese Beobachtung Critzmann's aber nicht richtig ist, werden wir im speziellen Teil unserer Arbeit nachzuweisen Gelegenheit haben.

Dieselbe Idee nahm späterhin wieder J. Beard<sup>1)</sup> auf: Beard suchte die Ursache der Geschwulstbildung in einer anormalen Entwicklung einer oder mehrerer versprengten primären Keimzellen, die von der Eizelle abstammen. Aus einer solchen primären Keimzelle bildet sich nun der Embryo, die übrigen wandern in den Embryo hinein und bilden einesteils die Geschlechtszellen (Eier oder Spermien), anderenteils erreichen sie die germinale Reife nicht, verirren sich vielmehr im ganzen Körper und werden eingekapselt, um entweder zu degenerieren, oder unter besonderen Bedingungen als Geschwulstzellen zu erwachen.

Nach Beard ist somit ein Tumor ein mehr oder minder reduzierter, mehr oder weniger unvollkommen differenzierter, steriler, tierischer Organismus, der von der anormalen Entwicklung einer versprengten oder wandernden Keimzelle seinen Ursprung nimmt. Der Unterschied zwischen der Beard'schen und Cohnheim'schen Theorie ist ein wesentlicher. Nach letzterer gehen bekanntlich die Geschwülste aus Resten embryonaler Keime des Individuums hervor, nach ersterer sind das entwickelte Individuum und der Tumor Geschwister und verhalten sich wie Zwillinge, welche von der gleichen primären Keimzelle abstammen und denselben Charakter am Ausgangspunkt ihrer Entwicklung haben.

Der Unterschied zwischen der Entwicklung der Zwillinge und der eines Individuums und Tumors besteht darin, daß der eine sich aufwärts entwickelt zu höherer Organisation, während der andere abwärts sinkt zur Abnormität und Degeneration.

Beard stützt sich nun, nicht wie Critzmann, auf klinische Beobachtungen, sondern auf embryologische Tatsachen. Seine Lehre von den Geschwülsten dreht sich um das Problem von der Zahl der Embryonen, welche in einem Chorion entstehen können. Die Arbeiten von Marchand, Wilms und Borst zieht Beard als Stütze für seine Theorie heran. Wie in aufsteigender Richtung die Embryonen ganz allmählich in die identischen Zwillinge übergehen, so versenken sie sich stufenweise fortschreitend in absteigender Richtung in die einfachen Tumoren. Jeder beliebige Teil des Lebenskreises der normalen Entwicklung kann sich als Geschwulst offenbaren. Die Tumoren lassen sich, nach Beard, z. B. mit einer Reihe von Schnecken vergleichen, die auf Seesternen und anderen Echinodermen leben. Bei ihnen findet man alle Abstufungen von hochorganisierten Schnecken bis zu bloßen Eier- und Spermasäcken.

Auch Wilms hat nachgewiesen, daß sich z. B. alle Abstufungen

<sup>1)</sup> Ueber Embryomata und andere Geschwülste: Berliner klin. Wochenschrift, 1903, Nr. 30 und die Embryologie der Geschwülste: Zentr.-Bl. f. allg. pathol. Anat., Bd. XIV, Nr. 13, 1903. Cfr. auch die Carcinomliteratur (Beilage zur Deutschen Medizinalzeitung), II. Jahrg., Nr. 1.















in Lebercarcinomen noch S. Ciechanowski,<sup>1)</sup> der auch in degenerierten Geschwulstzellen intracelluläre Gallensekretion beobachtete, an der die Zellenkerne durch Verarbeitung des Hämoglobins der in ihr Inneres aufgenommenen roten Blutkörperchen beteiligt waren. Die Tatsache also, daß auch die Geschwulstzellen, selbst in Metastasen noch, ihre spezifische den Mutterzellen zukommende Funktion ausüben können, läßt sich nicht bestreiten.

Dabei kann man nicht von Degenerationsvorgängen sprechen; denn Jod und Galle sind niemals als Erscheinungen der regressiven Metamorphose angesehen worden.

Zweifelhafter schon würde die Auffassung, ob Sekretion oder Degeneration vorliege, bei zwei anderen Substanzen, die man in Carcinomzellen fand, nämlich beim Glykogen und Fett.

Wir haben schon gelegentlich der Besprechung des Endothelioms (cfr. S. 300 ff.) auf die sekretorische Funktion der Endothelzellen hingewiesen und hervorgehoben, daß besonders Carl Ritter den Beweis dafür erbracht hatte, daß diese beiden in den Endothelien des Endothelioms vorgefundenen Substanzen nicht auf dem Wege der regressiven Metamorphose sich bilden, sondern ein Sekretionsprodukt der Endothelzellen darstellen.

Mitteilungen über die Befunde von Glykogen in Carcinomzellen machte besonders Langhans,<sup>2)</sup> der diese Substanz in Tropfenform in den Zellen vorfand und diese Art des Befundes als eine post-mortale ansah, da in der lebenden Zelle das Glykogen diffus verteilt wäre. Auch Langhans meint, daß die Beziehungen des Glykogens zur Kernteilung noch nicht klargestellt wären.

Wir werden bei der Besprechung der regressiven Metamorphose noch auf diese Vorgänge zurückkommen.

Es ist also sichergestellt, daß den Geschwulstzellen eine der Mutterzelle mehr oder weniger ähnliche Funktion zukommt. Und Hansemann<sup>3)</sup> betont ausdrücklich, daß auch er stets diese Ansicht vertreten habe, obwohl Pianese<sup>4)</sup> und Beneke<sup>5)</sup> in irrtümlicher Weise angenommen hätten, daß er die Krebszellen für funktionslos halte.

Allerdings schreibt Hansemann der Carcinomzelle nur dann eine Funktion zu, wenn deren Charakter von dem der Mutterzelle nicht wesentlich abweicht! Wir können aber aufs deutlichste verfolgen, sagt Hansemann, daß die typischen Funktionen allmählich mehr und mehr verloren gehen können, und zwar sind sie um so weniger nachweisbar, je mehr die ganze Form der Geschwulstbildung von dem Typus des Muttergewebes abweicht.

Die Krebszelle unterscheidet sich nun von der normalen Epithelzelle in biologischer Beziehung noch in mannigfacher Weise. Besonders bemerkenswert bei der Krebszelle ist die mangelnde Neigung zur Ueberhäutung vom Rande her, eine den normalen Epithelien allgemein zukommende Eigenschaft, die sich bei jeder Wundheilung

<sup>1)</sup> Extrait du Bullet de l'Acad. des sc. de Cracovie. Juli 1900.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 120, 1890. (Cfr. auch die Arbeiten von Neumann: Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. 14; Marchand: Virchow's Archiv, Bd. 100) (cfr. auch die S. 300 ff. angegebene Literatur).

<sup>3)</sup> l. c. S. 446 (p. 183).

<sup>4)</sup> Histologie und Aetiologie des Carcinoms (Suppl. zu Ziegler's Beitr., 1896).

<sup>5)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 9.













Eine Verkalkung bei einem Adenocarcinom der Mamma, ein Degenerationsvorgang, der auch schon den älteren Autoren, wie z. B. Rokitansky bekannt war (cfr. S. 158), beschrieb u. a. in neuerer Zeit Neugebauer,<sup>1)</sup> der im Innern der Geschwulst reichlich geschichtete, aus kohlensaurem Kalke bestehende Körperchen fand, die, nach diesem Autor, aus den Epithelzellen entstehen sollen. Bekannt ist das Vorkommen von konzentrisch geschichteten Kalkkörperchen in Psammomen, die, nach Ernst,<sup>2)</sup> aus geschichteten, abgestorbenen Parenchymzellen entstehen. Beim Carcinom kommt diese Verkalkung, nach Hansemann, nur im Stroma vor.

Die amyloide Degeneration bildet, nach Fabre-Domergue,<sup>3)</sup> eine äußerst seltene regressive Metamorphose der Drüsencarcinome; Fabre-Domergue hat nur einmal bei einem Carcinom der akzessorischen Parotis eine derartige Degeneration beobachten können. Wir haben es hier auch nicht mit einer Zelldegeneration zu tun, da, wie Hansemann hervorhebt, die amyloide Substanz nur dem Stroma angehört.

Es gibt allerdings, nach Hansemann, auch hyaline Zellscheidungen, die dem Amyloid in ihrer Reaktion nahe stehen. Sie geben mit Anilinfarben eine ziemlich charakteristische Reaktion und färben sich mit Gentianaviolett rot. Doch entbehren sie, nach Hansemann, der Reaktion mit Jod-Schwefelsäure und unterscheiden sich dadurch von dem echten Amyloid.

Einen weit wichtigeren Degenerationsvorgang der malignen Tumoren bildet die Verhornung, die gleichfalls schon von früheren Autoren beschrieben wurde. Allerdings hielt Waldeyer<sup>4)</sup> diesen Prozeß nicht für etwas Charakteristisches, da die Verhornung eine der Epidermiszelle allgemein zukommende Eigenschaft bilde.

Allein, wie Hansemann hervorhebt, unterscheidet sich der Verhornungsprozeß bei den malignen Tumoren doch wesentlich von dem bei normalen Epithelzellen beobachteten. Im Gegensatz zur normalen Verhornung, bei der die ganze Zelle dieser regressiven Metamorphose verfällt, wird bei malignen Tumoren nur ein Teil der Zelle von dem degenerativen Prozeß ergriffen.

Man kann, nach Hansemann,<sup>5)</sup> in solchen Fällen aufs Deutlichste verfolgen, daß der Prozeß zuerst an einer Stelle beginnt, aber nicht wie bei den hyalinen Tropfen mit der Bildung eines scharf begrenzten Körpers, sondern ohne scharfe Grenze in normales Protoplasma übergehend. Das Zentrum einer solchen Stelle erscheint dunkler als das übrige Protoplasma und die fein granulierte, fädige Struktur der Zellsubstanz geht in ihm verloren. Wächst nun diese Verdichtung in der Zelle, so kann sie, nach Hansemann, unter Zugrundegehen des Kerns die ganze Zelle ergreifen, sie kann sich aber auch sequestrieren, d. h. eine scharfe Grenze bekommen, den Kern an die Wand drücken und so eine morphologische Ähnlichkeit mit den hyalinen Tropfen darbieten. Auf diese Weise kommt eine

<sup>1)</sup> Langenbeck's Archiv. Bd. 48, 1894. (Cfr. auch Flaischlen: Virchow's Archiv, Bd. 79: Savor: Zentr.-Bl. f. Gynäkologie, 1897, Nr. 30; Schmit: Monatschrift f. Geburtshilfe und Gynäk., Bd. XI, S. 280 u. a.)

<sup>2)</sup> Cfr. Ernst: Ziegler's Beitr., Bd. 11.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 266.

<sup>5)</sup> l. c. S. 446. p. 114.



ganze Reihe von eigentümlichen Zelleinschlüssen zustande, auf deren Bedeutung wir noch späterhin zurückkommen werden.

Die Verhornung bei malignen Tumoren ist also, nach Hanse-  
mann, im Gegensatz zu der normalen, keine Alterserscheinung,  
sondern bildet eine biologische Eigenschaft der Krebs-  
zellen. Dabei ist, nach Landsberg,<sup>1)</sup> noch zu beachten, daß in-  
folge der fortschreitenden Entartung der Krebszellen die Verhornung  
in den Metastasen sich allmählich verliert.

Ja, dieser Vorgang ist sogar, nach P. Ernst,<sup>2)</sup> der diesen  
Prozeß sehr genau studierte, für maligne Tumoren derartig charakte-  
ristisch, daß die Diagnose auf Krebs direkt aus dem Befunde  
von Hornsubstanz bei einem von der Epidermis ausgehenden  
Tumor gestellt werden kann. Ernst bediente sich bei seinen Unter-  
suchungen der Gram'schen Färbemethode, mittelst derer die jüngeren  
verhornten Zellen und die Keratohyalinkörper violett sich färben.

M. B. Schmidt<sup>3)</sup> hingegen hielt den Verhornungsprozeß für  
eine Altersmetamorphose, welche das Absterben der Zellen  
einleitet; denn, wie Ernst in einer anderen Arbeit<sup>4)</sup> hervorhebt,  
zersplittert zuerst der Kern in Chromatinkörnchen. Das Keratin der  
verhornenden Zelle geht aus dem Protoplasma hervor. Alle diese  
Erscheinungen deutete Schmidt als ein Absterben der Zellen und  
nicht als eine biologische Funktion der Krebszellen.

Auch bei diesem Prozeß also war man sich nicht darüber einig,  
ob es sich um einen Degenerations- oder Sekretionsvorgang handelt.

Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß die Geschwulst-  
zellen im großen und ganzen nicht funktionslos sind, und besonders  
haben wir auf die Fortdauer der Sekretion von Jod und Galle in  
Metastasen aufmerksam gemacht.

Nun findet man aber in den Geschwulstzellen noch eine Reihe  
anderer anorganischer und organischer Substanzen, bei denen  
es zweifelhaft ist, ob sie durch eine Sekretion oder Degeneration der  
Tumorzellen entstanden sind.

Hier handelt es sich zunächst um den Befund von Eisen in  
Carcinomzellen.

Bekanntlich hat Robert Schneider in seinem grundlegenden  
Werk<sup>5)</sup> die Eisenabsonderung als eine Funktion der Leberzellen  
nachgewiesen (durch Ferrocyankali und Salzsäure = Berlinerblau-  
reaktion!), und ferner, daß es sich dabei um keinen phagocytären  
Vorgang handelt, sondern daß diese Sekretion in der Leberzelle an  
die Plasmosome gebunden wäre.

Nun hat E. Schwalbe<sup>6)</sup> bei primären Lebercarcinomen auch  
in den metastatischen Knoten eisenhaltiges Pigment  
und zwar in den jungen Zellen gefunden. Daraus schließt er  
nun, daß es sich um eine Umwandlung innerhalb der Zellen, um  
eine Funktion der lebenden Zellen handeln müsse, da in den älteren.

<sup>1)</sup> Verhornung in Canceroiden. I.-D. Berlin 1895.

<sup>2)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 21, S. 438.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897, S. 43 ff.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892, S. 291.

<sup>5)</sup> Ueber Eisenresorption in tierischen Organen und Geweben (Abhandlungen  
der Kgl. Preuß. Akademie, 1888 und: Mitteilungen aus der Zoologischen Station zu  
Neapel, Bd. 12.

<sup>6)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie, Nr. 21, 1901.







~~pitel auf die im Protoplasma der Zelle von Altmann<sup>1)</sup> entdeckten Granula oder Bioblasten hingewiesen, denen eine außerordentlich wichtige Lebensfunktion von dem Entdecker zugeschrieben wurde. Es interessiert uns nun an dieser Stelle, bevor wir die Beziehungen der Krebszelle zur Kernstruktur resp. Teilung erörtern, zu untersuchen, ob diese Granula auch in der Krebszelle vorhanden sind, und ob sie auch hier eine wichtige biologische Rolle spielen.~~

~~Wir werden späterhin noch bei Besprechung der parasitären Theorien auf die Bedeutung der Altmann'schen Granula zurückkommen, da dieselben, ebenso wie die schon erörterten Degenerationsprodukte der Zelle, zu falschen Deutungen Veranlassung gegeben haben.~~

~~Daß diese Granula auch in der Krebszelle vorkommen, glaubt Ramm<sup>2)</sup> nachgewiesen zu haben.~~

~~Intensiver beschäftigt hat sich mit dieser Frage nun L. Burkhardt.<sup>3)</sup>~~

~~Wie wir schon oben<sup>4)</sup> hervorgehoben haben, wurden die Altmann'schen Granula von vielen Autoren als Artefakte angesehen, aber durch die Untersuchungen späterer Forscher wurden die Altmann'schen Befunde durchaus bestätigt und die Wichtigkeit derselben für das Leben der Zelle anerkannt.~~

~~Burkhardt selbst hält diese Granula durchaus für einen integrierenden Bestandteil der Zelle und faßt sie als Produkte des Zellprotoplasma auf, die hauptsächlich der Funktion dienen. Funktion und Struktur verhalten sich wie Kraft und Stoff.~~

~~Burkhardt hat nun 50 Carcinome auf das Vorhandensein von Granula untersucht und kam auf Grund seiner Untersuchungen zu folgendem Resultat:~~

~~Es findet eine Aenderung der biologischen Eigenschaften der Tumorzellen statt durch den Fortfall der spezifischen Funktion der Zelle, die dadurch morphologisch zum Ausdruck kommt, daß die Altmann'sche Granula zugrunde gehen!~~

~~Bestätigt sich dieser Befund Burkhardt's, so haben wir den ersten stringenten anatomischen Beweis für die Differenzierung der Krebszelle von der normalen gesunden Epithelzelle.~~

~~Aber deshalb entsteht, nach Burkhardt, noch lange nicht eine Anaplasie der Zellen im Sinne Hansemann's, sondern die Zelle verliert dauernd integrierende Strukturbestandteile. Sie kehrt also nicht zum embryonalen Stadium zurück, sondern entfernt sich im Gegenteil von ihm.~~

~~Primäre Strukturabweichungen und Aenderung in den biologischen Eigenschaften der Zelle sind nun nicht die einzige Ursache der malignen Wucherung. Nach Burkhardt müssen noch Einflüsse von außen auf die Zelle einwirken, ein Problem, das uns späterhin noch mannigfach beschäftigen wird.~~

~~Das Verschwinden der Granula bei malignen Tumoren führt Burkhardt auf einen regressiven Prozeß zurück.~~

<sup>1)</sup> Cfr. l. c. S. 412.

<sup>2)</sup> Archiv f. mikroskop. Anatomie, 1892, p. 137.

<sup>3)</sup> Das Verhalten der Altmann'schen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. (Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 65, p. 135 ff.)

<sup>4)</sup> Cfr. S. 413.



vannini<sup>1)</sup> in seinem mit schönen Abbildungen versehenen Aufsatz, daß er Mitosen in Carcinomen gefunden hätte, die er jedoch der physiologischen Epithelregeneration zur Seite stellt. Die Tochterkerne entstehen, nach Giovannini, durch Zwischenschiebung einer eigenartigen Protoplasmazone von der Seite her.

Allein bald traten auch Forscher auf, die die Befunde von Arnold, Cornil u. a. als irrig nachgewiesen haben wollten.

Aoyama<sup>2)</sup> will bei Carcinomen nur die gewöhnliche Kernteilung beobachtet haben, die mit der Entstehung zahlreicher Fadenschlingen (Knäuelstadium) und mit einer Verdickung der Kernmembran beginnt. In frischen Zellen fehlt, nach Aoyama, der helle Hof um den Kern. Dieser Autor hält die Arnold'schen Befunde für Kunstprodukte. Auch Demarbaix<sup>3)</sup> war der Ansicht, daß die chromatinreichen Kerne Arnold's Leichenerscheinungen wären. Die glänzenden, homogenen dunkelfarbigen Kerne sind, nach diesem Autor, Leichenerscheinungen; denn in lebendem Zustande hat die Zelle einen bläschenförmigen Kern, der sich aus einer Membran, achromatischen Fäden, Chromatin und Kernsaft zusammensetzt. Das Vorkommen indirekter Fragmentierung des Kerns bei Geschwülsten wird also von Demarbaix bestritten, ebenso von Pfitzner.<sup>4)</sup> der behauptete, daß die Zellvermehrung bei Carcinomen ebenso statfinde, wie bei der normalen Zelle, nur daß der Chromatingehalt der Zelle weniger geworden sei und dementsprechend auch die Teilungsfiguren kleiner.

Doch fand Arnold einen warmen Anhänger an Stroebe,<sup>5)</sup> der die indirekte Kernteilung bei Geschwülsten verteidigte. Dabei bediente sich Stroebe folgender Untersuchungsmethoden: Die zu untersuchenden Gewebstücke wurden frisch in Flemming'scher stärkerer Chromosmiumessigsäure gelegt. Nach drei Tagen Entwässerung und Nachhärtung in Alkohol. Dann wurden die Schnitte mit Saffranin gefärbt, mit stark verdünnter HCl entfärbt und in Kanadabalsam eingebettet.

Auch Borrel<sup>6)</sup> hielt die indirekte Kernteilung bei den Geschwülsten für die normale und die direkte für nur sehr selten vorkommend.

Bei der direkten Teilung behält der Kern, nach Borrel, seine Membran und erleidet keine chromatische Veränderung. Uebrigens unterschied Borrel bei den Epitheliomen zwei Zellgruppen: solche mit einfachem Kern und solche mit einem „noyau composé“ entstanden aus einer Kernteilung des ersten ohne Protoplasmateilung. Division directe bipolaire und Division directe par étirement!

Auch Henneguy<sup>7)</sup> hielt die indirekte Kernteilung für die normale und die direkte für die pathologische Form der Kernteilung.

Nun haben aber andere Forscher nicht nur Mitosen in pathologischen Zellwucherungen beobachten können, sondern sogar eigenartige, von der normalen Karyokinese abweichende Kernteilungs-

<sup>1)</sup> Annales de Dermatologie, 1887.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 106, 1886.

<sup>3)</sup> La Cellule, T. V, 1889.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, 1886, Bd. 103.

<sup>5)</sup> Beitr. zur pathol. Anat., Bd. 7, 1890, S. 341.

<sup>6)</sup> De la division du noyau et de la division cellulaire dans les tumeurs épithéliales. (Soc. de Biologie, 1891, p. 428 und Journ. de l'Anatomie, T. 27, 1892, p. 129.

<sup>7)</sup> Nouvelles recherches sur la division cellulaire indirecte. (Journ. de l'Anat., 1891, p. 397.)





daß beide Teilungsarten vorkommen können, die mitotische allerdings häufiger. Normalerweise beginnt die mitotische Kernteilung mit einer Vergrößerung des Kernes, einer Trennung der verschiedenen im ruhenden Kern vorhandenen chemischen Substanzen und mit der Auflösung der Kernmembran. Das Chromatin, das im ruhenden Zustande in Form eines Gerüstwerkes angeordnet ist, zieht sich zu einzelnen kompakten Fadenstücken zusammen, und es bildet sich eine konstante Zahl sog. Chromosome<sup>1)</sup> oder Kernsegmente. Diese Chromosome teilen sich dann der Länge nach in zwei gleiche Teile, welche genau in der Mitte der Kernteilungsfigur in regelmäßiger Weise angeordnet sind; diese Tochtersegmente, zuerst eng miteinander verbunden und parallel verlaufend, weichen dann in zwei Gruppen auseinander, verteilen sich in gleicher Zahl auf die Tochterzellen und sind die Grundlage für die bläschenförmigen Kerne derselben. Während des Vorgangs der Kernsegmentierung treten zwei Pole auf, bestehend aus je einem kleinen, schwer färbbaren Körperchen = Pol-Zentralkörperchen oder Centrosoma genannt, die den Mittelpunkt für die Anordnung aller Zellbestandteile bilden.

Zwischen diesen Körperchen bildet sich die aus feinen Spindelfasern bestehende Kernspindel aus. Im Gegensatz zu dem chromatischen Teil der Kernfigur hatte Flemming die Zentralkörperchen, die Spindel und die beiden Plasmastrahlungen als den achromatischen Teil der Kernteilungsfigur bezeichnet.<sup>2)</sup>

Für den wichtigsten Teil der ganzen Kernteilung hält man zurzeit das Centrosoma, welches das die Dynamik der Teilung beherrschende Organ der Zelle bildet und sich ähnlich wie die Chromosomen durch Teilung von einer Zellengeneration auf die andere forterbt.

Nun hatte man gefunden, daß die Zahl der Chromosomen für ein und dieselbe Tierspezies immer konstant ist,<sup>3)</sup> die Zahl dieser Gebilde beim Menschen und bei Säugetieren hat jedoch wegen ihrer außerordentlichen Kleinheit noch nicht festgestellt werden können; aber auch hier nimmt man an, daß bei ein und derselben Zellspezies die Zahl der Chromosomen eine konstante ist.

Man war daher nicht wenig erstaunt, als man nun, besonders in Tumoren, Kernteilungsfiguren fand, welche sich diesem Gesetze nicht zu fügen schienen, sondern große Unterschiede in der Zahl der Chromosomen erkennen ließen. Man fand teils Mitosen, die mehr Chromosome enthielten als in normalen Kernteilungsfiguren anzutreffen sind, sog. hyperchromatische Figuren, teils solche mit deutlich verringerter Zahl von Chromosomen, die man als hypochromatische Figuren bezeichnete.

Einer der ersten Autoren nun, der auf die Befunde von solchen asymmetrischen Mitosen in Carcinomen hinwies, war E. Klebs.<sup>4)</sup> Unter dieser Bezeichnung verstand er eine von der normalen ab-

<sup>1)</sup> Von Waldeyer (Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen: Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 32, 1888) ist dieser Name für solche Teilungsfiguren eingeführt, die keine Schleifen bilden.

<sup>2)</sup> Cfr. W. Koch's Artikel: Befruchtung (Eulenburg's Realenzyklopädie, Bd. III, 3. Aufl., S. 172).

<sup>3)</sup> Cfr. Georg Jürgens: Ueber das Vorkommen von atypischen Mitosen, I.-D., Breslau 1895 und Hansemann: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, Berlin 1893, S. 27.

<sup>4)</sup> Allg. Pathologie. Jena 1889. Bd. II, S. 523.

weichende Form oder Karyokinese, bei der eine ungleichmäßige Verteilung der Chromosomen stattfindet.

Es werden so zwei Tochtersterne von verschiedener Chromosomenzahl und nach beendigter Zellteilung zwei Zellen mit ungleichem Chromatingehalt gebildet. Klebs hatte ganz besonders auf den verschiedenen Chromatingehalt aufmerksam gemacht, der für die biologische Eigenschaft der Krebszelle außerordentlich wichtig wäre.

Die Kernteilung in Geschwülsten kann nun, nach Klebs, als richtige Karyomitose auftreten, die zur Bildung lebensfähiger selbständiger Zellen führt, oder als unvollkommene (Fragmentierung), bei der die Kernstücke in Form zusammenhängender, lappiger Bildungen bleiben und rasch zugrunde gehen.

Der Unterschied zwischen der physiologischen und pathologischen Mitose ist nur ein quantitativer. Die Hyperchromatose ist das Wichtigste an den Carcinomzellen, und diese wird, nach Klebs.<sup>1)</sup> durch die Aufnahme des Chromatins eingewanderter Leukocyten hervorgerufen und ist auch die Ursache der asymmetrischen Mitose. Diese Zellen bleiben, nach Klebs, ewig jung und wuchern mächtig!

Man bemühte sich nun eifrig, in carcinomatösen Geweben diese asymmetrischen Mitosen zu finden, ein Studium, das viel Geduld und Zeit erforderte; denn diese pathologischen Mitosen waren in Carcinomen durchaus nicht so häufig anzutreffen. Auf besondere Schwierigkeiten stieß diese Untersuchung besonders bei den langsam wachsenden Carcinomen. Nichtsdestoweniger konnten doch mehrere Forscher über derartige unregelmäßige Mitosen in Carcinomen berichten.

So beobachtete z. B. Hauser bei seinem Studium über den Zylinderepithelkrebs des Magens<sup>2)</sup> eine solche ungleiche Teilung der Muttersterne in Tochtersterne von ungleicher Größe. Auch Abortiverscheinungen derartiger symmetrischer Teilung sind, nach Hauser, häufig. Die Chromatinschleifen fließen zu Tropfen zusammen in unregelmäßiger Gruppierung; sie sind aber ähnlich wie die normalen Kernteilungsfiguren von einem hellen Hof umgeben.

Genauere Beobachtungen über diesen Prozeß veröffentlichte dann Cornil,<sup>3)</sup> der seiner ersten Mitteilung<sup>4)</sup> über die pathologische Mitose einige Jahre später eine genauere Beschreibung der Befunde bei einem Ovarialkrebs folgen ließ. Hier fand Cornil große Zellen mit massenhaften Karyokinesen, die kleineren mit Zweiteilungen, die größeren mit multipolaren Teilungen. Das Chromatin war vermehrt und zeigte dicke, klumpige Fäden mit knopfartigen Enden. Die Kerne bestanden aus Körnern, oder aus dicken Fäden. Die Chromatinmasse teilte sich in Bündeln, im Protoplasma fanden Abschnürungen statt, die dann nach Verlassen der Mutterzelle Zellen bildeten. Durch fädige Protoplasmaanordnungen entstanden Polarstrahlungen. Die einzelnen Kernlappen standen durch fädige Verbindungen sog. Chromatinbänder miteinander im Zusammenhang.

Ferner beobachtete Cornil unregelmäßige, indirekte Teilungen mit unregelmäßigen, strahlenförmigen Anordnungen, dicke Chromatin-

<sup>1)</sup> Cit. S. 435.

<sup>2)</sup> L. c. S. 245.

<sup>3)</sup> Journ. de l'Anat. nie. et de Physiologie, 1891.

<sup>4)</sup> Cit. S. 464.

anhäufungen, dann Abschnürungen und Auseinanderrücken der abgeschnürten Teile.

Die Tochterzellenbildung findet, nach Cornil, innerhalb der Mutterzelle statt. Noch während der bestehenden Verbindung mit dem Mutterkern kann sich um das abgeschnürte Kernstück fädige Protoplasmamasse ansammeln, die so hell erscheint, daß die Kerne in Vakuolen zu liegen scheinen!

Diese von allen Autoren beobachteten Vakuolen sind von der größten Wichtigkeit, da, wie wir noch späterhin sehen werden, dieser helle Hof um den Kern von den Anhängern der parasitären Theorie anders gedeutet wurde.

Der weitere Verlauf ist nun der, daß die Kernmasse allmählich eine Membran, Chromatinkörner und Nukleoli bildet.

Die Tochterzellen liegen immer kreisrund in Vakuolen der Mutterzelle, und schon Cornil hebt hervor, daß diese Gebilde eventuell für Parasiten z. B. für Amöben gehalten werden könnten.

Auch andere Forscher, wie z. B. Alberts,<sup>1)</sup> bestätigten die häufigen Befunde von unregelmäßigen Mitosen in Carcinomen.

Erweitert und genau erforscht wurde die Lehre von der pathologischen Mitose von David v. Hansemann, der diese Form der Mitose als Stützpunkt für die Aufstellung einer besonderen Krebstheorie benutzte.

## Hansemann's Theorie.

1890.

### Asymmetrische Karyokinese und Anaplasie der Zellen.

Man hatte bisher, im Gegensatze zu Ribbert's Theorie, eine primäre biologische Veränderung des Epithels für den Beginn der Carcinombildung verantwortlich gemacht; man hatte, wie wir gesehen haben, verschiedene biologische Erscheinungen der Krebszellen kennen gelernt, die von denen der normalen unterschieden waren, man hatte aber bisher kein spezifisches anatomisches Merkmal für diese tiefeingreifende Veränderung, die die Epithelzelle erleidet, finden können.

Nun hatten also einige Forscher die pathologische Mitose ausschließlich in Carcinomen gefunden, und diese Tatsachen glaubte Hansemann genauer prüfen zu müssen, um zu erforschen, ob diese pathologische Mitose in irgend eine Beziehung zu dieser großen Veränderung in der Biologie der Epithelzelle gebracht werden könnte.

In seiner ersten diesbezüglichen Veröffentlichung<sup>2)</sup> berichtete er über seine Befunde bei 13 Carcinomen und bei einer Reihe nicht-krebsiger Präparate (z. B. von Pachydermia verrucosa, Warzen, Naevus etc.). Als Resultat seiner Untersuchungen teilte er mit, daß er die pathologischen Mitosen, die er mit asymmetrischer Karyokinese bezeichnete, nur in Carcinomen gefunden hatte, niemals aber in nicht krebsigen Geweben.

<sup>1)</sup> Deutsche Medizinal-Zeitung, 1890, Nr. 93.

<sup>2)</sup> Ueber asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung: Virchow's Archiv, Bd. 119, 1890.

Nach Hansemann kommen in den Epithelkrebsen zwei verschiedene Zellarten vor, solche mit einer geringeren Anzahl von Segmenten, die entweder direkt, oder erst nach weiterer Teilung absterben und Zellen, die sich symmetrisch und regulär weiter teilen und zur Vergrößerung der Geschwulst beitragen. Die letzteren sind, nach Hansemann, die Geschwulstzellen, die ersteren sind Auswürfsstoffe.

In einer ferneren Arbeit<sup>1)</sup> bestätigte Hansemann noch einmal die Richtigkeit seiner Befunde. In keiner anderen Geschwulst, in keinem Sarkom, in keiner Hyperplasie, Entzündung, Regeneration, oder in einem normalen Gewebe konnte Hansemann auch nur eine Andeutung einer asymmetrischen Teilung finden, deshalb durfte die asymmetrische Karyokinese eine nur den Carcinomen zukommende pathologische Mitose darstellen, die für die Biologie der Krebszelle von der größten Wichtigkeit wäre.

Bei seinen Untersuchungen bediente sich Hansemann ganz frischer Präparate, die er zuerst 10—60 Minuten lang in wässriger Sublimatlösung liegen ließ, dann in Spiritus und darauf in Alkohol und Einbettung in Paraffin. Die Schnitte wurden dann 24 Stunden lang in Bömer'scher Hämatoxylinlösung gefärbt. Bei solcher Präparation fand Hansemann verschiedenartige Zellen (im ganzen wurden 90 Präparate zur Kontrolle, auch solche nicht carcinomatöser Natur, untersucht):

1) Hypochromatische. 2) Zellen mit normalem Chromatingehalt, 3) hyperchromatische Zellen.

Die hypochromatischen Zellen finden sich nur in Carcinomen und zeichnen sich durch eine geringere Anzahl von Chromosomen aus, wie sie sonst das normale Gewebe aufweist, es besteht also eine relative Hypochromatie.

Die Zellen mit normalem Chromatingehalt zeigen eine Verdickung und Verkürzung der Chromosome, und die hyperchromatischen Zellen treten als bipolare und pluripolare Riesenmitosen auf mit anormaler Anordnung der chromatischen Elemente, wodurch oft Zellbilder entstehen, die als Parasiten aufgefaßt werden könnten; denn es bilden sich Verklumpungen des Chromatins, die in homogene Tropfen zusammenlaufen.

In dieser nur bei Carcinomen anzutreffenden, asymmetrischen Karyokinese glaubte Hansemann den Schlüssel für die biologische Veränderung des Zellcharakters gefunden zu haben.

Analog der Weismann'schen Theorie von der Bedeutung und Ausstoßung der Richtungskörperchen des Eies kam Hansemann zu der Vorstellung, daß mit dem kleineren Teile der Kernteilungsfigur diejenigen Eigenschaften des Kernes entfernt würden, welche sie als spezifische Elemente, z. B. als Epithelien, charakterisieren. Der zurückbleibende, größere Abschnitt stellt, nach Hansemann, dann ein entdifferenziertes, anaplastisches Element dar, welches eben deshalb eine größere Selbständigkeit gewinnen kann.

Durch die asymmetrische Karyokinese findet eine Veränderung des Zellcharakters statt, und statt einer Entwicklung der Zelle zu höheren Funktionen (Prosoplasie) wird die Zelle anaplastisch, wodurch sie, wie schon erwähnt, eine größere Selbständigkeit erlangt.

<sup>1)</sup> Ueber pathologische Mitosen. Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891, p. 356.

Mit der asymmetrischen Teilung ist auch eine Veränderung der Wachstumsenergie und Wachstumsrichtung eingetreten. Durch diese asymmetrische Teilung werden Epithelzellen von geringerer Differenzierung, aber mit größerer selbständiger Existenzfähigkeit gebildet, welche im Körper weit von ihrer Ursprungsstelle fortgeführt und zu Ahnenzellen einer neuen gleichartigen Geschwulst werden können.

Aber mit dieser Entdifferenzierung der Zelle ist noch nicht die Aetiologie des Krebses erklärt, dazu bedarf es noch eines „Proliferationsreizes“! Trifft ein solcher Reiz eine anaplastische Zelle, dann entsteht der maligne Tumor, trifft er gewöhnliche Körperzellen, so entsteht eine Entzündungsgeschwulst, oder ein benigner Tumor. Die Anaplasie der Zelle ist, nach Hansemann, jedenfalls der primäre Faktor!

Schon Hoeber<sup>1)</sup> hatte die Vorstellung, daß die Krebszelle eine biologisch veränderte Epithelzelle wäre, nur glaubte er damals, daß die Zelle in ihren Jugend- oder Indifferenzzustand zurückkehre, welcher allein sie zu aktiver Tätigkeit befähige.

Späterhin sprach auch Knaak<sup>2)</sup> ähnliche Gedanken wie Hansemann aus; er bezeichnete die Entdifferenzierung als „Coenobiose“, doch waren seine anderen Ausführungen sehr spekulativer Natur. Erst Hansemann beschäftigte sich in intensiver Weise mit diesem schwierigen Problem und legte die Resultate seiner Forschungen in einer größeren Monographie<sup>3)</sup> nieder, aus der wir hier das Wichtigste anführen müssen, um die Lehren Hansemann's besser würdigen zu können.

Schon in der Einleitung zu diesem hervorragenden, die schwierigsten Probleme des Zellenlebens behandelnden Werke spricht sich der Verfasser begeistert über die wichtigen Entdeckungen, die die Lehre der Karyokinese im Gefolge hatte, aus, indem er auf die Triumphe hinweist, die die Lehre von der Befruchtung aufzuweisen hatte.

„Solche Resultate,“ sagt der Verfasser, „wirken verlockend, und man folgt mit Begeisterung diesen Erfolgen und sucht ihre Konsequenzen auch für andere Fragen zu verwerten. Dabei muß man sich wohl bewußt bleiben, daß man stets an einem Abgrund von Theorien wandelt, dem man unzweifelhaft verfällt, wenn man den sicheren Boden der Tatsache zu weit verläßt. Aber wie Gefahren den Mut stählen, so wollen wir auch versuchen, an diesem Rande eine Strecke weiter zu kommen, ohne den Grund der Tatsache zu verlieren.“

Wir haben auch im Verlauf dieser Abhandlung gesehen, wie eigentlich nur durch die Fortschritte in der Anatomie resp. pathologischen Anatomie unser Wissen über den Krebs bereichert worden ist.

Jedesmal, sobald man den sicheren Boden der Tatsachen verließ, schwebte man an dem Rande eines Abgrundes, und wie viele Forscher stürzten nicht mit ihren Theorien in die Tiefe!

Nunmehr hatte man neue anatomische Prozesse in der Zelle entdeckt, und Hansemann war bemüht, auf diesen positiven Tatsachen eine neue Theorie der Krebslehre — nicht der Aetiologie selbst — wie er selber oft hervorgehoben hat, zu begründen!

<sup>1)</sup> Cfr. l. c. S. 283.

<sup>2)</sup> Deutsche Naturforscher-Versammlung in Bremen, 1890.

<sup>3)</sup> Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste mit 13 Tafeln und 2 Figuren im Text, 8°. Berlin 1893. 96 S.

Zu diesem Zwecke führt er uns in dem oben genannten Werke in die Geheimnisse des Zellebens ein, um zu zeigen, wie durch gewisse anatomisch wahrnehmbare Vorgänge der Zellcharakter sich ändert!

Dabei weist Hansemann aber noch auf die Wichtigkeit der Untersuchung der ganz frischen menschlichen Gewebe hin, wenn man die Kernteilungsfiguren beim Menschen genauer studieren will. Ein Studium, das wegen der außerordentlichen Kleinheit der zu beobachtenden Elementarteile beim Menschen im Gegensatz zu den größeren Zellen und Kernteilungsfiguren bei niederen Tieren auf große Schwierigkeiten stößt und die größte Vorsicht in der Beurteilung der gesehenen Dinge erheischt.

Obwohl durch Hansemann's Schüler Hammer<sup>1)</sup> der Nachweis erbracht worden war, daß beim Menschen die Mitosen nicht ablaufen nach dem Tode, sondern allmählich durch Chromatolyse zugrunde gehen, wobei sich die achromatische Spindel am längsten erhält, hat Hansemann doch zu seinen Studien nur ganz frisches Material verwendet! Hansemann beobachtete, daß die Zelle während des Teilungsvorganges morphologisch sich verändert. So verlieren z. B. die Riffzellen mehr oder weniger ihre Zacken; niemals findet man eine ausgebildete Flimmer- oder Becherzelle in Teilung, auch biologisch verändert sich die Zelle während des Teilungsvorganges; denn sie sezerniert nicht und assimiliert auch nicht.

Die Zelle repräsentiert während der Teilung mehr die Art und weniger das Individuum.

Die Altmann'schen Granula werden, nach Hansemann, während der Teilung spärlicher und konzentrieren sich in der Peripherie des Zellkörpers. In sich teilenden Carcinomzellen konnte Hansemann die Altmann'schen Granula überhaupt nicht mehr nachweisen.

Die Untersuchung zahlreicher, normaler und pathologischer Präparate ergab nun das Resultat, daß bei der Regeneration, der Hyperplasie und der entzündlichen Wucherung der Typus der Teilungsform erhalten bleibt. In allen diesen Prozessen sind die Mitosen untereinander gleich in bezug auf Größe, Form und Beschaffenheit ihrer Bestandteile!

Aber bei den einzelnen Gewebsarten finden sich individuelle Unterschiede der Karyokinese, die es, nach Hansemann, bei genügender Übung gestatten, die einzelnen Gewebsarten an der Form ihrer Mitose zu unterscheiden, und zwar erstrecken sich diese Unterschiede auf einzelne, mehrere oder alle Formbestandteile der Teilungsfigur sowohl der einzelnen Phase als der ganzen Teilung! So konnte Hansemann bei den verschiedenartigsten Gewebsarten stets spezielle Eigentümlichkeiten dieser Zelle in der Mitose nachweisen, wenn dieselben auch nicht überall mit gleicher Deutlichkeit hervortraten.

Es gibt also, nach Hansemann, fast für jede Zellart eine spezifische Mitose!

Weshalb aber eine solche Spezifität der Zellen, die doch alle von ein und derselben Zelle — der Eizelle — abstammen, sich herausbildet, darüber gab es zwei Theorien. Die eine führt die Spezifität auf mechanische Ursachen zurück (also mehr auf ei-

<sup>1)</sup> Ueber das Verhalten von Kernteilungsfiguren in der menschlichen Leiche I.-D. Berlin 1891.

histologische Anpassung), und wurde besonders von His, Quincke,<sup>1)</sup> Bütschli,<sup>2)</sup> u. a. vertreten, die andere Theorie nimmt die Entstehung der Spezifität der Zellen durch eine aus inneren Ursachen hervorgegangene Differenzierung an. Diese Anschauung von der physiologischen Arbeitsteilung und der dadurch entstehenden Differenzierung hat zuerst, wie Hansemann hervorhebt, Bard<sup>3)</sup> vertreten. Schon bei der sog. äqualen Eifurchung ist bereits eine primäre Differenzierung der ersten Furchungskugeln nachzuweisen, noch deutlicher bei der inäqualen, wie sie bei vielen Tieren, z. B. bei den Plathelminthen, Nemathelminthen u. a. die Regel bildet.

In der ganzen embryologischen Entwicklung macht sich nun, nach Hansemann, das Prinzip geltend, daß auf jede inäquale Teilung eine Reihe von äqualen Teilungen folgt, die den Zweck haben, die durch den ersten Vorgang geschaffene Zellgruppe zu vergrößern. Dadurch lassen sich in der Entwicklung eines Organs oder einer Gruppe gleichartiger Zellen gewisse Abschnitte konstatieren, die Hansemann<sup>4)</sup> mit dem Namen Generationsstadien belegt hat.

Generationsstadien sind also in dem Stammbaume einer Zellart immer diejenigen Stellen, wo inäquale Teilungen stattfinden, die zu einer neuen Zellgruppe, zur Bildung eines neuen Organs führen.

Darüber nun, wie diese Differenzierung der Zellen zustande kommt, gibt es eine Menge Theorien, die aber alle auf der Voraussetzung beruhen, daß die erblichen Eigenschaften der Zelle das „Idioplasma“ an bestimmte körperliche Bestandteile derselben gebunden sind, an die „Idioblasten.“

Eine Theorie besagt, daß von vornherein eine qualitative Verteilung der Idioplasmen auf die Zellen stattfindet, so daß eine immer weitergehende Zerlegung der Anlagen des Eies vor sich geht und nur die Generationszellen den gesamten Anlagekomplex wiedererlangen. Während jedoch Bard die Ansicht vertritt, daß nur die zur Charakterisierung der Zellen notwendigen Plasmen in die Zelle gelangen, hat Hansemann<sup>5)</sup> die Behauptung aufgestellt, der sich auch Weismann<sup>6)</sup> anschloß, daß neben den Hauptplasmen noch Nebenplasmen in den Zellen zurückbleiben, und daß die Spezifität der Zelle auf einer durch qualitativ ungleiche Teilung entstandenen Ueberzahl der Hauptplasmen beruhe.

Die Spezifität der Zellen wurde also von Hansemann zurückgeführt auf quantitativ ungleiche oder halbierende Zellteilungen bei der Entwicklung, und zwar nahm Hansemann an, daß diese qualitativ ungleichen Zellteilungen so vor sich gehen müssen, daß in jeder Zelle außer einem Hauptplasma, das den Charakter der Zelle bestimmt, noch ein Nebenplasma vorhanden sein muß, welches durch dieses Hauptplasma in den Hintergrund gedrängt ist.

Die Entwicklung der Spezifität der Zelle stellte sich Hansemann im Anschluß an die Weismann'sche Theorie folgendermaßen vor:

<sup>1)</sup> Sitzungsberichte der Akad. d. Wissensch. zu Berlin, 1888, Bd. 34.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma, 1892.

<sup>3)</sup> La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon: Arch. de Physiol., 1886, T. 7, Serie III. (Cfr. auch S. 426.)

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 119, S. 315.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 119.

<sup>6)</sup> Das Keimplasma: Eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.



Die Eizelle enthält alle Plasmaarten des späteren Körpers und zwar in solcher Gleichmäßigkeit, daß keine derselben irgendwie überwiegt, und daß sich alle das Gleichgewicht halten. Die Eizelle ist dann die am wenigsten differenzierte Zelle, die allein imstande ist, alle für sie notwendigen Funktionen auszuüben. Bei der ersten inäqualen Teilung entstehen nun zwei Zellen, die aber die in der Eizelle enthaltenen Idioplasmen nicht gleichmäßig verteilt enthalten. Um also die Summe der Funktion wieder herzustellen, gehören diese beiden Zellen zusammen. Es entstehen gewisse Beziehungen zwischen den einzelnen Zellen, die auf einen engen Zusammenhang derselben schließen lassen, und diesen Zustand hat Hansemann mit dem Ausdruck Altruismus bezeichnet. Diesen Vorstellungen liegen die Beobachtungen zugrunde, daß der Ausfall einer Zellart genügt, um den Tod des Individuums herbeizuführen, und daß der Vermehrung einer Zellart die Vermehrung der Antagonisten folgt!

Die Eizelle ist vor ihrer Reife eine somatische Epithelzelle, sie enthält also als Hauptplasma die Idioplasmen dieser Epithelzelle, außerdem muß sie aber, nach Hansemann, als Nebenplasmen sämtliche übrigen Idioplasmen enthalten, da sich aus ihr der gesamte Körper entwickelt.

Damit nun die Zelle als vollständig entdifferenzierte Eizelle resultiert, muß das Mehr des einen Plasma auf irgend eine Weise aufgehoben werden, und Weismann<sup>1)</sup> glaubt, daß dies mit der Ausstoßung des ersten Richtungskörperchens geschähe! Dann ließ aber Weismann diese Anschauung fallen. Hansemann aber erklärte, daß, nach seiner Ansicht, die erste Weismann'sche Theorie zutreffend wäre. An einzelnen klinischen Erscheinungen (Bronzekrankheit, Nebennierenerkrankung etc.) suchte Hansemann die Erscheinungen des Altruismus näher zu erläutern.

Dieser Altruismus der Zellen kommt, nach Hansemann, also nur dann zustande, wenn man von vornherein eine qualitativ ungleiche Zellteilung annimmt, wodurch die Zellen um so mehr an Differenzierung gewinnen und an selbständiger Existenzfähigkeit verlieren, je mehr Generationsstadien sie von der Eizelle entfernt sind.

Im dritten Abschnitt seiner Monographie wendet sich Hansemann nun zu der Anaplasie der Zellen. Hervorzuheben ist, daß Hansemann seine Beobachtungen nicht am ruhenden Kern, wie es bisher die anderen Forscher getan haben, sondern an dem Kern während seiner Teilung gemacht hat.

Es kommen nun pluripolare Mitosen bei vielen pathologischen Prozessen, bei der Hyperplasie, Entzündung und besonders häufig beim Carcinom vor.

Eine Erklärung für die Entstehung dieser Mitosen gab zuerst Hertwig,<sup>2)</sup> welcher nachwies, daß unter dem Einfluß von äußeren Reizen eine bereits beginnende Zellteilung unterdrückt werden kann, wobei der Kern zum Ruhestadium zurückkehrt.

Wenn dann die Wirkung des Reizes aufhört, dann tritt die Teilung wieder ein, aber mit vermehrten Chromosomen. Diesem

<sup>1)</sup> Ueber die Zahl der Richtungskörperchen und ihre Bedeutung für die Vererbung. Jena 1887.

<sup>2)</sup> Ueber den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluß äußerer Agentien. Jena 1887 und: Internat. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin, I, S. 195.



Befunde legte Hansemann eine große Bedeutung bei; denn dadurch sind die pluripolaren Mitosen als Produkte eines pathologischen Prozesses hinlänglich gekennzeichnet.

Schwieriger zu deuten sind, nach Hansemann, die bipolaren hyperchromatischen Figuren, die er sowohl in gut- als auch in bösartigen Geschwülsten vorfand.

Da diese Zellen stets vereinzelt vorkommen, so glaubt Hansemann, daß es sich nicht um eine neue Zellart handelt, sondern daß es teilungsbedürftige Zellen sind, deren Teilung so lange gehemmt wurde, bis die Chromosomen auf eine große Zahl angewachsen waren, ohne daß sich die Attraktionssphären teilten. Es kann jedoch auch zu einer Versprengung der Chromosomen in der ganzen Zelle kommen, wobei dann die ersten unregelmäßige Gestalten annehmen und sich schließlich in der Zelle auflösen. Derartige Zellen hat Hansemann am häufigsten in Carcinomen gefunden.

Die Zellen mit vermehrter Chromosomenzahl haben also, nach Hansemann, zwei Schicksale: entweder wird die Chromosomenzahl durch pluripolare Teilung auf ihren ursprünglichen Stand zurückgebracht, oder die Zelle geht zugrunde.

Es kann aber auch eine Verminderung der Chromosomen stattfinden, wie es entwicklungsgeschichtlich bei der sog. Reduktionsteilung vorkommt, die dadurch zustande kommt, daß auf eine Zellteilung, noch bevor der Kern wieder in Ruhe tritt, sofort eine zweite Zellteilung folgt, wodurch die Zahl der Chromosomen auf die Hälfte reduziert wird. Durch den Befruchtungsvorgang wird dann die definitive Zahl der Chromosomen wieder hergestellt. Durch die Verminderung der Chromosomen wird nun die Zelle biologisch wesentlich verändert, sie wird selbständiger und entwicklungsfähiger! Und diese Verminderung der Zahl der Chromosomen findet sich hauptsächlich in den Zellen der bösartigen Geschwülste.

Durch die größere Selbständigkeit wird auch der Altruismus der Krebszelle geringer; deshalb ist die Krebszelle auf Grund der eben dargelegten Betrachtungen, nach Hansemann, auch weniger differenziert als die Körperzelle, aus der sie hervorgegangen ist, und diesen Vorgang bezeichnete Hansemann als Anaplasie der Zellen.

Am vollständigsten wird diese Anaplasie bei den Keimzellen erreicht, bei denen der Altruismus gänzlich aufhört und die Entdifferenzierung eine vollständige ist.

Dabei betont aber Hansemann, daß die anaplastische Zelle nicht mit der embryonalen oder der jugendlichen Zelle verwechselt werden dürfe. Die Embryonalzellen sind Zellen des Embryo, die noch nicht differenziert sind, und die jugendlichen sind Zellen, die gerade von einer Teilung herrühren.

Anaplastische Zellen endlich sind, nach Hansemann, solche, die an Differenzierung verloren haben, die also schon einmal höher differenziert waren.

„Die Anaplasie,“ sagt Hansemann, „steht also in einem Gegensatz zum Embryonalen, indem das letztere da anfängt, wo das erstere aufhört, nämlich beim Ei. Es gibt also sowohl jugendliche embryonale, als jugendliche anaplastische, als auch jugendliche ausdifferenzierte Zellen.“

Nach der Plasmentheorie kommen also bei der Anaplasie Plasmen wieder zur Geltung, die bis dahin in den Hintergrund getreten waren.

Die Anaplasie der Krebszelle wird nun, nach Hanseman morphologisch erkennbar durch die veränderte Mitose, besonders durch die asymmetrische Karyokinese.

Unter asymmetrischer Karyokinese verstand also Hanseman diejenige Zellteilung, bei der zwei Tochterkerne von verschiedener Chromosomenzahl gebildet werden, und bei der, wenn die Zellteilung schon eingetreten ist, Zellen von verschiedener Größe entstehen. Die Anzahl der Chromosomen kann man, nach Hanseman, nicht taxieren.

Hanseman fand also, wie wir gesehen haben, in den Carcinomen drei Formen von Zellteilungen:

Die asymmetrische Mitose, die hypochromatische Zelle und die Zelle mit atrophischen versprengten Chromosomen.

Das also waren tatsächliche Befunde, und auf diese baute nun Hanseman gemäß seinen uns nunmehr geläufigeren Anschauungen über die Zelle folgende Hypothese auf:

Sowohl durch die asymmetrische Zellteilung, als durch die Atrophie einzelner Chromosomen gehen einzelne Teile der Zelle verloren. Ebenso wie das einzelne Chromosom ist der kleinere Zellteil dem Untergang geweiht, eine Hypothese, die durch den Befund von Zellen mit spärlichen, zuweilen in Auflösung begriffenen Chromosomen gestützt würde. War nun dieser verloren gegangene Teil gerade derjenige, der eine bestimmte Eigenschaft in der Zelle zum Uebergewicht brachte, so mußte eine wenig differenzierte Zelle entstehen, oder das, was Hanseman Anaplasie bezeichnete.

Durch die Anaplasie der Zelle werden neue Organe gebildet, die ebenso, wie die Mutterorgane eine positive (Sekretion!) und negative (Elimination!) Funktion im Körper ausüben können.

Ueber die eigentliche Aetiologie des Krebses hatte sich Hanseman in seinen bisher genannten Arbeiten nicht direkt ausgesprochen. Er hatte nur allgemein angenommen, daß ein Wucherungsreiz die anaplastische Zelle trifft und sie zur Wucherung anregt.

Welcher Art nun dieser Reiz wäre, darüber konnte er keine Auskunft geben.

In einem späteren Vortrag<sup>1)</sup> nun äußerte er sich über die Aetiologie etwas ausführlicher. Die spezifisch differenzierten Zellen können, nach Hanseman, nur dort gedeihen, wo sie physiologisch hingehören.

Die Zelle muß biologisch verändert sein, wenn sie an anderer Stelle wachsen soll. Dies geschieht, wenn eine differenzierte Zelle (Epidermis-, Flimmer-, Zylinderepithel-, Leberzelle usw.) in eine weniger differenzierte, gleichartig runde oder polymorphe übergeht. Die Funktion der Zelle schwindet immer mehr. Die Flimmerzellen verlieren ihre Flimmer, die Zylinderzellen legen sich mit ihren Seitenflächen zusammen, die Leberzellen produzieren keine Gallenmehr etc. Die Zellen liegen als „Einzelindividuen“ da, die Zusammen-

<sup>1)</sup> Ueber pathologische Anatomie und Histologie des Carcinoms (Vortrag gehalten im Komitee für Krebsforschung am 7. Juni 1901). Cfr. Deutsche Med. Wochenschrift, 15. 8. 1901.

gehörigkeit hat aufgehört. Die Zellen sind also weniger differenziert als die Mutterzellen und haben eine größere Existenzfähigkeit erlangt. Sie sind also anaplastisch geworden.

Zur Entstehung eines Carcinoms ist, nach Hansemann, ein Wucherungsreiz und eine anaplastische Umwandlung der Zellen nötig. Das ätiologische Moment muß also imstande sein, nicht nur eine Wucherung, sondern auch eine Anaplasie zu erzeugen!

Hansemann hebt aber noch einmal ganz ausdrücklich hervor.<sup>1)</sup> daß die Theorie der Anaplasie mit der Aetiologie nichts zu tun habe. Der Wucherungsreiz geschieht unabhängig von der Anaplasie. trifft er, wie wir schon vorhin erwähnt haben, eine normale Zelle, dann entsteht eine Hyperplasie im weitesten Sinne des Wortes, trifft er eine anaplastische Zelle, dann entsteht ein maligner Tumor.

Aber absichtlich hat Hansemann nicht die Frage diskutiert, worin dieser Wucherungsreiz besteht. Hansemann will sich weder für noch gegen die bestehenden Theorien aussprechen, nur bestreitet er ganz entschieden die Behauptung Ribbert's, daß durch einen Wucherungsvorgang allein auch aus dem normalen Gewebe ein maligner Tumor entstehen könne!

Die beiden Faktoren: der Wucherungsreiz und die Anaplasie sind für die Carcinomentstehung unbedingt notwendig. Es ist auch möglich, sagt Hansemann, daß in manchen Fällen der Wucherungsreiz das Primäre ist und im Sinne Ribbert's als eine Bindegewebswucherung und Abschnürung der Parenchymzellen auftritt. Immer ist das sicher nicht der Fall, und selbst wenn es, nach Hansemann, das Primäre ist, so beginnt die Carcinombildung mit der anaplastischen Veränderung der Zellen, vorher aber entwickelt sich nur eine gutartige Geschwulst oder eine atypische Epithelwucherung im Sinne Friedländer's (cfr. S. 288).

Bei dieser atypischen Epithelwucherung geht schließlich die ganze Neubildung zurück, beim Carcinom hingegen wachsen die Zellen weiter und gelangen an Stellen, wo sie früher nicht existieren konnten.

Durch Veränderung des Stromas (Entzündung etc.) entsteht eine atypische Zellwucherung, durch Veränderung der Parenchymzellen selbst das Carcinom.

Es erübrigt nur noch die Stellung Hansemann's zur Cohnheim'schen Theorie zu erörtern.

Die Untersuchungen über die Beziehungen der Naevi zur Krebsbildung (cfr. S. 354) hatten doch viele positive Resultate zutage gefördert, so daß Hansemann, obwohl er sonst der Cohnheim'schen Theorie recht skeptisch gegenüberstand, diese Frage nicht außer acht lassen konnte.

Hansemann leugnet nicht, daß aus angeborenen Geschwülsten und Heteretopien recht häufig maligne Tumoren sich entwickeln können. Aber, nach Hansemann, sind hauptsächlich diejenigen Naevi für eine Carcinombildung gefährlich, die eigentümliche, große Protoplasmazellen enthalten, die in keinem Zusammenhang mit der Epidermis stehen.

Unna hatte, wie wir gesehen haben (S. 354), diese Zellen als echte Epithelien aufgefaßt, und diese Ansicht wurde von den Autoren

<sup>1)</sup> Mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, S. 191.



generelle Bedeutung, sie sind nur von Wichtigkeit für bestimmte Körperregionen. Sie haben also mit den Carcinomen den gleichen Rang, aber nicht das gleiche Ansehen erlangt!

## Die Anhänger und Gegner der Hanseemann'schen Theorie.

### Beneke's Lehre von der Kataplasie der Zelle. Hanseemann's Verteidigung. Der Proliferationsreiz. Spude's toxische Theorie.

Die asymmetrische Karyokinese, die Hanseemann zu der Aufstellung seiner Theorie von der Anaplasie der Zellen veranlaßt hatte, wurde in der ersten Zeit, als man auf diesen Befund aufmerksam wurde, auch noch von anderen Forschern ausschließlich in Carcinomen beobachtet, trotzdem man sich die erdenklichste Mühe gab auch bei anderen Tumoren derartige Kernteilungsfiguren zu finden.

Klebs<sup>1)</sup> und Alberts<sup>2)</sup> hatten schon, wie wir gesehen haben, vor Hanseemann auf diese unregelmäßigen Mitosen bei Carcinomen hingewiesen, die, nach Klebs, auch die Ursache der unregelmäßigen Wucherung bei der Krebsbildung sein sollten.

Nachdem nun Hanseemann die Resultate seiner Untersuchungen veröffentlicht hatte, unterzog zunächst Kruse<sup>3)</sup> die Befunde Hanseemann's einer Nachprüfung. Kruse bediente sich bei seinen Untersuchungen (4 Lippen = 1 Uterus = 1 Hodencarcinom, 1 Warze vom Stimmband, 2 Sarkome und 2 Myxome) der Flemming'schen Lösung als Fixationsmittel und als Färbemittel konzentrierte Anilinwasser-Saffraninlösung (5—10 Minuten, dann entfärben in Alkohol), eine Färbemethode, die sehr klare Bilder von den Mitosen lieferte.

Dabei macht Kruse darauf aufmerksam, daß man ja nicht zu dünne Schnitte machen müsse, es muß das obere und untere Ende der in Teilung begriffenen Zelle erkennbar sein.

Kruse konnte die Befunde Hanseemann's bestätigen, er fand verschiedene Formen von pathologischen Mitosen.

1) hypochromatische 2) Kernspindel mit abirrenden Chromosomen 3) mehrpolige stark hypochromatische und 4) mehrpolige hypochromatische Zellen.

Dann aber ausschließlich in den Carcinompräparaten asymmetrische Mitosen!

Allerdings will Kruse noch kein abschließendes Urteil in dieser Frage abgeben, da die Bedeutung der asymmetrischen Mitose für die Diagnose des Krebses im Initialstadium ja von so ungeheurer praktischer Wichtigkeit wäre, daß erst noch mehr Untersuchungen abgewartet werden müßten, ob diese Form der Mitose sich wirklich nur in Carcinomen vorfinde.

Auch Ribbert<sup>4)</sup> schließt sich den Angaben Kruse's an und glaubt, daß die asymmetrische Karyokinese ausschließlich in Carcinomen vorzukommen scheine, allerdings kann er sich den Schlußfolgerungen, die Hanseemann aus diesem Befunde zieht, nicht anschließen.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 467 und Deutsche Med. Wochenschrift, 1890, Nr. 24.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 469.

<sup>3)</sup> Vortrag im Greifswalder med. Verein, 4. 7. 1891 (cfr. Deutsche Med. Wochenschrift, 1891, S. 1427).

<sup>4)</sup> Deutsche Med. Wochenschrift, 1891, S. 1182.

Die Analogie mit der Ausstoßung des Richtungskörperchens in der Eizelle, die doch nur eine Hypothese bilde, auf den ganz anders gearteten Prozeß der Carcinomentwicklung zu übertragen, hält Ribbert nicht für richtig. Eine Entdifferenzierung der Epithelzellen kann nicht stattfinden, da dieselben ja auch in den jüngsten Metastasen ihren ursprünglich epithelialen Charakter beibehalten.

Es ist Ribbert noch nicht recht gelungen, eine Grenze zwischen asymmetrischen Mitosen und den pathologischen Kernteilungsfiguren aufzufinden. Es scheint vielmehr, sagt Ribbert, als ob die Asymmetrie und die Versprengung einzelner oder weniger Chromosomen nur verschiedene Grade derselben Abnormität darstellen. Und wenn dort eine Zellenteilung nachfolgen kann, so hat sie bei der verhältnismäßig geringen Abweichung nichts Auffallendes!

Noch viel schärfer aber wandte sich Stroebe<sup>1)</sup> gegen die Behauptung Hansemann's und seiner Anhänger, daß die asymmetrische Karyokinese eine nur bei den Carcinomen anzutreffende Form der Kernteilung wäre. Stroebe glaubte, daß Hansemann infolge Ungleichheit der Präparation nur Kunstprodukte gesehen hätte, auch wäre es unmöglich eine Zählung der Chromatinschleifen vorzunehmen. Stroebe stützt sich in dieser Beziehung auf die Autorität Hertwig's.<sup>2)</sup>

Stroebe konnte zwar die asymmetrische Karyokinese in allen Carcinomen nachweisen und zwar die Tonnenform (Tochtersterne in reiner Seitenansicht), er fand sie aber auch bei Sarkomen, Teleangektasien und beim Angioma hypertroph., ferner bei einem Schleimpolyp der Portio und bei vielen Regenerationsvorgängen normaler Gewebe!

Auf Grund dieser Befunde kam Stroebe zu dem Resultat, daß die asymmetrische Karyokinese sich überall dort finde, wo mitotische Kernteilungsfiguren in größerer Zahl auftreten.

Stroebe will der asymmetrischen Karyokinese bei Carcinomen nicht jede Wichtigkeit absprechen, aber die Bedeutung die Hansemann diesem Vorgang für die Krebspathogenese beilegt, kann Stroebe nicht anerkennen.

Dann unterzieht Stroebe noch die Ansicht Hansemann's, der die asymmetrische Karyokinese als Analogon der Ausstoßung des Richtungskörperchens bei Eizellen hinstellte, einer Kritik.

Stroebe bestreitet die Analogie dieser beiden Prozesse; denn bei der Bildung des Richtungskörperchens handelt es sich, nach Hertwig, um eine symmetrische Karyokinese und um gleiche Chromatinverteilung!

Schließlich bekämpft auch Stroebe die Behauptung von Schütz (cfr. S. 466), daß die große Zahl und periphere Lagerung der Mitosen für maligne Tumoren spezifisch wären.

Stroebe fand zahlreiche Mitosen auch in gutartigen Geschwülsten, bei Carcinomen liegen die Mitosen auch nicht peripher, sondern ganz regellos, häufiger fand Stroebe bei Sarkomen eine periphere Lage der Mitosen, so daß dieser Befund eventuell als Unterscheidungsmerkmal zwischen Carcinom und Sarkom dienen kann.

<sup>1)</sup> Zur Kenntnis verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten (Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, 1892, Bd. XI, Heft I und Bd. 14, 1893, S. 154).

<sup>2)</sup> Ueber Ei- und Samenbildung bei den Nematoden. (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 36, 1890.)



hat Müller keine asymmetrische Mitosen gesehen! Müller schließt sich vollständig der Ansicht Stroebe's an, daß die asymmetrische Karyokinese für das Carcinom durchaus nichts Eigentümliches habe.

In seiner schon oben<sup>1)</sup> erwähnten Monographie verteidigt nun Hansemann zunächst seine Theorie von der asymmetrischen Karyokinese gegenüber Stroebe und Müller.

Die Stroebe'schen Untersuchungen hält Hansemann nicht für zuverlässig genug; denn Hansemann glaubt, daß Stroebe vielfach Kunstprodukte für asymmetrische Figuren gehalten habe<sup>2)</sup> und die Müller'schen Befunde fertigte er einfach damit ab, daß Müller selbst die asymmetrischen Figuren in Sarkomen für zweifelhaft gehalten hätte. Allerdings hatte nun Müller unter zweifelhaften Asymmetrien, wie wir vorhin auseinandergesetzt haben, etwas anderes verstanden, so daß Hansemann durch mißverständliche Auffassung der Müller'schen Worte sich die Verteidigung seiner Theorie allzu leicht machte.

Alle Gegner bekämpften nun auch, wie Hansemann hervorhebt, die Analogie mit der Ausstoßung des ersten Richtungskörperchens im Ei, wodurch es seine somatischen Eigenschaften ausstieße und dadurch erst zur frei beweglichen Eizelle werde. Da nun Weismann selbst diese Theorie aufgegeben hätte, während sie Hansemann wieder aufgenommen habe, so spräche schon diese Tatsache gegen Hansemann.

Allein Hansemann hält diese Hypothese in Beziehung auf seine Theorie nur für nebensächlicher Natur. Nur in betreff der Schütz'schen Befunde von der peripheren Lage der Mitosen in Carcinomen stimmt Hansemann seinen Gegnern bei,<sup>3)</sup> da auch er die Mitosen nicht nur in den untersten Zellschichten, sondern ganz regellos verteilt vorgefunden hatte. Stroebe<sup>4)</sup> jedoch hielt gegenüber Hansemann seine Befunde aufrecht, daß asymmetrische Karyokinese überall dort stattfindet, wo eine lebhaft Gewebsneubildung vor sich geht.

In dem Corneaepithel des Kaninchens hatte Stroebe durch Zerkratzen mit einer Nadelspitze eine lebhaft regenerative Zellwucherung hervorgerufen. Am 5.—6. Tage nach der Verletzung tötete er die Tiere und untersuchte den Epithelsaum auf asymmetrische Kernteilungsfiguren, wobei er unzweifelhaft derartige Teilungsfiguren nachweisen konnte.

Stroebe fand in G. Jürgens einen warmen Verteidiger.

In seiner schon oben<sup>5)</sup> angeführten Dissertation (aus dem Berliner pathologischen Institut) verteidigt er Stroebe gegen die Hansemann'sche Angriffe mit folgenden Worten:<sup>6)</sup>

„Wer die Stroebe'sche Arbeit<sup>7)</sup> nachgelesen hat, wird leicht einsehen, daß die Hansemann'schen Bemühungen, Stroebe Kunstprodukte nachzuweisen, und damit die Stroebe'schen Befunde als unzuverlässig hinzustellen, völlig fehlgeschlagen sind. Zur Ver-

<sup>1)</sup> l. c. S. 471.

<sup>2)</sup> Cfr. Virchow's Archiv, Bd. 129, S. 346.

<sup>3)</sup> l. c. S. 471, p. 34.

<sup>4)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 14, 1893.

<sup>5)</sup> l. c. S. 467.

<sup>6)</sup> S. 10 ff.

<sup>7)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. XI.



meidung von Täuschungen hat Stroebe seinen Untersuchungen viel strengere Grenzen gezogen als Hansemann. Ein Vergleich der Untersuchungsmethoden beider Forscher spricht vielmehr dafür, daß Kunstprodukte in den Stroebe'schen Präparaten mit viel geringerer Wahrscheinlichkeit zu finden sind als in den Hansemann'schen. . . .“

Die Stroebe'schen Befunde, sagt Jürgens, bleiben also zu Recht bestehen, und Stroebe ist ohne Zweifel berechtigt, dafür den Anspruch richtiger und beweiskräftiger Beobachtungen zu erheben. Jürgens stellte nun in dieser Angelegenheit selbst Untersuchungen an menschlichem Material an, und zwar an 8 Carcinomen, 1 Myxosarkom, 2 Myomen, 1 Warze, 1 Mischgeschwulst der Parotis, an tuberkulösen Lymphdrüsen etc., und zwar untersuchte Jürgens die Präparate lebenswarm in konzentrierter, wäßriger Sublimatlösung fixiert nach der Hansemann'schen Methode. Die Schnitte waren meist 10—15  $\mu$  dick, einige aber dünner, als Färbemittel wandte Jürgens die Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung an.

Um sich vor Täuschungen zu schützen, hat sich Jürgens bei jeder Figur davon überzeugt, ob sie etwa mit dem Mikrotommesser in Berührung gekommen sei; er zog deshalb nur solche Figuren zu seinen Untersuchungen heran, über, oder unter denen sich noch Zellen befanden.

Um auch der Forderung Stroebe's zu genügen, daß beide Sterne dem beobachtenden Auge in möglichst gleichmäßiger Weise ihre Seitenansicht zeigen, hat Jürgens nur solche Mitosen im Diasterstadium in Betracht gezogen, deren Teilungsachse nahezu senkrecht zur optischen Achse des Mikroskops verlief.

Bei diesen sorgfältig vorbereiteten Untersuchungen konnte nun Jürgens in allen Carcinompräparaten asymmetrische Kernteilungsfiguren, hyperchromatische Mitosen und Zellen mit versprengten Chromosomen anfinden. Diese asymmetrischen Figuren waren um so häufiger anzutreffen, je größer der absolute Gehalt an Mitosen in der Geschwulst war.

Und dieses Resultat ergab sich auch bei den Untersuchungen von nicht carcinomatösem Material.

Auch die Menge der Mitosen ist durchaus nicht charakteristisch für die Malignität einer Geschwulst, wie Schütz behauptet hat (cfr. S. 466); denn bei einer gutartigen Warze z. B. fand Jürgens sehr zahlreiche Mitosen vor.

Fig. 13.

Asymmetrische Kernteilungsfiguren aus einer Warze.

Fig. 14.

Mitose mit versprengten Chromosomen

Fig. 15.

Mitose mit versprengten atrophischen Chromosomen aus einem Sarkom

Aus Jürgens: Ueber das Vorkommen von atypischen Mitosen. I-IV. Berlin 1895.

Jürgens kommt also zu der Schlußfolgerung, daß asymmetrisch Karyokinese oder, richtiger gesagt, Bilder dieses Vorgangs sich überall dort finden, wo mitotische Kernteilungsfiguren in größerer Anzahl auftreten.

„Der Typus,“ sagt Jürgens, „der überhaupt maßgebend ist für die Entwicklung und Bildung im Körper, ist auch maßgebend für die Entwicklung und Bildung der Geschwülste. Einen anderen, einen neuen, unabhängigen Typus gibt es nirgends.“

Da nun Hansemann auf Grund seiner Behauptung, daß asymmetrische Karyokinese nur in Carcinomen vorkomme, seine Theorie aufbaut, so fällt mit dem Grundpfeiler auch die ganze Theorie sich zusammen.

Allein, auch Jürgens will diesen abnormen Mitosenformen nicht jede Bedeutung absprechen, sie können sowohl theoretisch als praktisch noch eine wichtige Zukunft haben, aber zurzeit sind Tatsachen noch zu wenig geklärt, um daraufhin eine Theorie aufzubauen.

Auch späterhin wurde die Ansicht von dem ausschließlichen Vorkommen von asymmetrischen Mitosen in Carcinomen lebhaft bekämpft. Krompecher<sup>1)</sup> hielt die asymmetrischen Mitosen Hansemanns besonders die der Zwei- und Mehrteilung für künstliche Schnittprodukte der Anaplasie, und Karl Ritter<sup>2)</sup> schließt sich dieser Ansicht an, zumal Hansemann nur dickere Schnitte untersucht hätte; hierbei können bei Schrägschnitten sehr leicht solche asymmetrische Figuren vorkommen, während Stroebe, Karg u. a. nur feinere Schnitte untersucht hätten.

Auch die französischen Autoren, wie z. B. Fabre-Domergue<sup>3)</sup> vertraten die Ansicht, daß die Karyokinese der Tumorzellen sich von denen der gesunden Gewebe gar nicht unterscheidet.

Bisher hatten die Autoren nur das ausschließliche Vorkommen von asymmetrischen Karyokinesen in Carcinomen bekämpft, Ribbert<sup>4)</sup> jedoch unterzieht auch noch die Lehre Hansemann's von der Anaplasie der Zellen einer scharfen Kritik. Hansemann hatte für die Anaplasie der Zellen folgende Erklärung gegeben: „Die Zellen haben an Differenzierung verloren und an selbständiger Existenzfähigkeit zugenommen“, demnach, sagt er aber später, „nehme ich eine Artveränderung der Zellen in den malignen Geschwülsten an, eine echte Metaplasie und keine Variation, natürlich nicht in dem Sinne, daß eine andere, bisher bekannte Zellart entstände, sondern daß eine neue Art entsteht, die bisher in dieser Weise im Körper nicht vorhanden war“.

Nach Ribbert glaubte also Hansemann, daß es sich nicht um eine einfache Differenzierung, sondern um eine neue Art von Zellen handle.

Aber, nach Ribbert, ist dies ohne Analogie und mit den Vererbungsgesetzen völlig unvereinbar! Neue Elemente, für die es keine Vorbilder gibt, können im Individualleben nicht entstehen.

Ribbert faßt die Anaplasie als eine Reduktion der in der Norm

<sup>1)</sup> Zentr.-Bl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 26/4. 1894 und Die mehrfache indirekte Kernteilung. Wiesbaden 1895.

<sup>2)</sup> Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 60, 1901.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376. Cfr. auch S. 465.

<sup>4)</sup> Bibliotheca medica. Stuttgart 1897. C. Heft 9.

vorherrschenden Eigenschaften der Zelle auf. Es handelt sich also, nach Ribbert, nicht um eine Anaplasie im Sinne Hansemann's, sondern nur um eine Entdifferenzierung der Zellen! Entsprechend seiner Theorie hält Ribbert die Zellveränderungen für einen Vorgang sekundärer Natur, entstanden unter den veränderten Wachstumsbedingungen!

Ein fernerer Einwand, der gegen die Lehre von der Anaplasie der Krebszellen, besonders von M. B. Schmidt<sup>1)</sup> erhoben wurde, waren die Beobachtungen, daß die Krebszelle in den Metastasen oft ihre volle Funktion beibehalte! Besonders charakteristisch war in dieser Beziehung die Beobachtung von v. Eiselsberg,<sup>2)</sup> wo die nach Exstirpation der Schilddrüse entstandene Kachexie durch Entwicklung von Metastasen wieder zurückging. Diese Fälle von Erhaltung der Sekretion bei Krebsmetastasen hält Schmidt für einen Beweis dafür, daß die Anaplasie der Zelle auch nur eine äußerst geringe sein kann.

Hansemann hatte eine bestimmte, differenzierte Funktion der Tumorzellen, wenn auch nur in einschränkender Weise, zugegeben.

Man hatte bisher in der Physiologie unter „anaplastische“<sup>3)</sup> Substanzen solche Stoffe verstanden, welche aus der Nahrung hervorgegangen, im Stoffwechsel histogenetisch zur Neubildung aller Gewebe verwendet werden.

Haeckel<sup>4)</sup> hatte im Jahre 1866 mit Anaplastose das erste Lebensalter, die Zeit von der Entstehung bis zur Reife bezeichnet, während das Alter, die Zeit der Rückbildung, von ihm Kataplastose genannt wurde.

Auf Grund dieser physiologisch feststehenden Tatsachen glaubte Rudolf Beneke die Hansemann'sche Theorie von der Anaplasie der Zellen bekämpfen zu müssen. Nach Beneke<sup>5)</sup> war es bis zum Jahre 1891 nicht möglich, eine normale Zelle von einer kranken zu unterscheiden. Beneke glaubte zuerst, daß vielleicht die Zahl und Anordnung der Altmann'schen Granula ein differential wichtiges Moment bilden.

Dann aber hielt er die Kerntätigkeit für das Wichtigste bei den Tumorzellen; durch Untersuchung dieses Prozesses wären vielleicht wichtige Ergebnisse zu ermitteln.

Auch die Entzündungszellen funktionieren, nach Beneke, im gleichen Sinne wie die normalen Gewebe, die Epithelien sezernieren, die Fibroblasten organisieren sich. Aber die Gallerte, die eine Tumorzelle sezerniert, ist in keiner Weise identisch mit der physiologischen Schleimsekretion. Die Geschwulstzelle steht außerhalb des funktionellen Zusammenwirkens der Organe, sie besitzt nicht die Fähigkeit, in den Gesamthaushalt des Organismus zweckentsprechend einzugreifen.

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897.

<sup>2)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 48, 1894, S. 489. Cfr. auch S. 450.

<sup>3)</sup> ἀνά (empor), πλαστικός (zum Formen geeignet).

<sup>4)</sup> Cfr. Eulenburg's Realenzyklopädie, Bd. I, S. 558.

<sup>5)</sup> Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie (Ziegler's Beiträge, 1891, Bd. 9, S. 440). Cfr. auch S. 320.

Beneke bezeichnete die Geschwulsterkrankung der Zelle als **Blastomatose** und verstand darunter eine Art von Degeneration, eine Herabminderung der Zellindividualität, gewissermaßen ein haltloses Weiterrollen auf dem Wege der Prosoplasie (dem physiologischen Ablauf der Differenzierungsstadien). Bei jeder Zellteilung besteht, nach Beneke,<sup>1)</sup> vorübergehend ein embryonales Stadium. Es existieren Mutterzellen, deren ungleiche Tochterzellen wiederum Mutterzellen und funktionelle Zellen, also eine Art bisexuelle Teilung, repräsentieren.

In diesen physiologisch regenerativen Mutterzellen, die immer neu geschaffen werden, ist, nach Beneke, das Grundmaterial für die späteren Geschwülste zu suchen. Geschwulstbildung würde mit dem Augenblick der ersten Schwankung ihrer Zellkräfte im Sinne der Blastomatose einsetzen.

Die Geschwulsterkrankung ist also, nach Beneke, ein Ausdruck der Differenzen zwischen den Geschwulstzellen, den blastomatösen Elementen und den physiologischen Zellen, indem dieselbe eine Steigerung der Wachstumsenergie einerseits, eine Einbuße der funktionellen Fähigkeit der betreffenden Zelle andererseits in der Art bedeutet, daß der Grad dieser beiden Veränderungen mit dem Grade der Malignität parallel geht.

Es ist also bei der Geschwulsterkrankung eine Verschiebung der der Zelle innewohnenden Hauptenergien zugunsten der Wachstumskraft und zuungunsten der Funktionskraft eingetreten!

Und nur diese Steigerung der Wachstumsenergie bei gleichzeitiger entsprechender Abnahme der spezifischen Funktionskräfte ist, nach Beneke,<sup>2)</sup> die einzig nachweisbare Differenz zwischen der normalen und der Geschwulstzelle. Die Geschwulstzelle ist also eine erkrankte Zelle (Blastomatose), verliert diese noch mehr ihre einseitige Funktionsfähigkeit, dann handelt es sich um einen Niedergang der Zelle, um eine Kataplasie! Diese Theorie beseitigt auch, nach Beneke, die Hypothese von dem jahrzehntelangen Stillliegen embryonaler Keime! Auf Grund dieser Betrachtungen wendet sich nun Beneke gegen Hansemann's Theorie. Die mitotischen Anomalien hält er nicht für einen primären Vorgang, sondern für einen sekundären als eine Folge primärer Störungen der Zellkräfte.

In der Entwicklungsreihe der Zellgenerationen gibt es, nach Beneke, kein „Zurück“! Auch bei der lebhaftesten Wucherung gibt es keine Anaplasie, keine Wiederherstellung früherer Entwicklungszustände aus vorgeschrittenen durch pathologische Mitosen!

Es handelt sich also bei der Carcinomzelle nicht um eine Anaplasie, sondern Kataplasie!

Die Beneke'sche Lehre von der Kataplasie der Zelle fand viele Anhänger.

L. Burckhardt<sup>3)</sup> vertrat dieselbe Anschauung im Gegensatze zu Hansemann. Die Zelle verliert, nach Burckhardt, dauernd integrierende Bestandteile, z. B. die Altmann'schen Granula,<sup>4)</sup> kehrt

<sup>1)</sup> Cfr. Schmidt's Jahrb., 1902, Bd. 273, S. 227.

<sup>2)</sup> Ein Fall von Osteoid-Chondrosarkom der Harnblase mit Bemerkungen über Metaplasie (Virchow's Archiv, 1900, Bd. 161, S. 70 ff. und Bd. 163, S. 174).

<sup>3)</sup> Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 65, S. 135 ff.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 463.



plasie eine aufs neue einsetzende Differenzierung bedinge. Hansemann meinte, seine Gegner Beneke, Lubarsch und Wilm deuteten so lange an dem Begriff der Anaplasie herum, bis er unrichtig geworden sei, und wiesen dann diese Unrichtigkeit zurück.

Israel's Einwände gegen die Anaplasie, die nur auf Abneigung gegen jede Theorie beruhten, wären ganz hinfällig. Wenn Israel glaubte, eine Erklärung der Geschwülste geben zu können ohne theoretische Betrachtungen, so wäre er im Irrtum gewesen, denn stellte sich heraus, daß er da mit seinen Betrachtungen aufhört, wo die Theorie anfängt.

Hansemann glaubte, daß man durch die Einführung des Begriffes der Anaplasie einen tieferen Einblick in den Begriff der Malignität gewonnen hätte. Etwas anderes hätte er mit diesen Worte nicht bezweckt. Es wäre damit ein Ausdruck gegeben für die Art der Veränderung, die die Zellen eingehen müssen, um maligne Eigenschaften zu besitzen. Sie müssen weniger differenziert sein und eine größere selbständige Existenzfähigkeit haben als normale Zellen.

Solche Veränderungen der Zellen kommen, nach Hansemann, in malignen Geschwülsten unzweifelhaft vor, nur über das „Wie“ waren die Ansichten geteilt.

„Ich will gern zugeben,“ sagt Hansemann (S. 188), „daß die asymmetrische Mitose damit nichts zu tun hat, obwohl ich davon noch nicht überzeugt bin. Aber, selbst wenn dieser überhaupt eine biologische Bedeutung gar nicht zukomme, so würde doch der Begriff der Anaplasie bestehen bleiben; denn derselbe ist von der Art des Zustandekommens der Veränderungen ganz unabhängig!“

Mit der asymmetrischen Mitose fällt noch lange nicht auch die Anaplasie der Zellen.

Hansemann betont wiederholt, daß alle seine Widersacher hauptsächlich in dem Irrtum sich befänden, daß er die Anaplasie der Zelle für die Aetiologie des Krebses verantwortlich mache. Das wäre durchaus nicht der Fall. Anaplastische Zellen können z. B. jahrelang liegen bleiben, ohne eine Krebsbildung hervorzurufen.

Der Wucherungsreiz geschieht unabhängig von der Anaplasie.

Absichtlich hat Hansemann niemals erörtert, worin eigentlich dieser Wucherungsreiz bestände, er wollte in dieser Beziehung anderen Theorien weiten Spielraum lassen.

Aber Hansemann bestreitet, im Gegensatze zu Ribbert, daß durch einen Wucherungsreiz allein aus dem normalen Gewebe ein maligner Tumor entstehen könne.

Es gehören stets zwei Faktoren dazu: Der Wucherungsreiz und die anaplastische Veränderung!

Den Wucherungsreiz glaubte Spude<sup>1)</sup> durch seine „toxische Theorie“ erklären zu können. Bei zwei Carcinomen im ersten Stadium fand er neben hyalinen Umwandlungen des Bindegewebes und Gefäßanomalien vakuoläre und andere Degenerationen des Epithels, außerdem beobachtete er das Hineinwachsen einzelner Epithelien in das Bindegewebe. Spude glaubt, daß diese Veränderungen durch Gifte hervorgerufen werden, die aus den Blutgefäßen austreten und das Epithel und das Bindegewebe schädigen. Die regressiv umgewand-

<sup>1)</sup> Die Ursache des Krebses und die Geschwülste im allgemeinen. Berlin 1904. 91 S. mit 2 Tafeln. (Cfr. auch Lubarsch: Enzyklopäd. Jahrb., N. F., IV, S. 230.)



✓ wohldifferenzierten Zellstruktur in eine anders geartete, ebenfalls g  
differenzierte, möglich wäre.

p497 ← Eine der wichtigsten Lehren Virchow's war die von der Met  
plasie der Zellen, unter welchem Prozeß er, wie wir geseh  
haben,<sup>1)</sup> die Persistenz der Zellen, bei Veränderung des Gewe  
charakters, verstand.

Diese Virchow'sche Theorie wurde bis dahin wenig beacht  
die Thiersch-Waldeyer'sche Hypothese hatte das Feld behaupt

Wir haben dann gesehen, wie Virchow, auf Grund der Leh  
von der Metaplasie der Zellen, die Cohnheim'sche Theorie  
kämpfte,<sup>2)</sup> und wie er besonders die Metastasenbildung durch Me  
plasie der Zellen zu erklären versuchte.

Noch im Jahre 1891<sup>3)</sup> blieb Virchow auf seinem alten Sta  
punkte stehen; denn es gäbe nur sehr wenig primäre Krebse  
Mediastinums, ferner bilde der Bronchialdrüsenkrebs sehr gern C  
croide mit echtem Plattenepithel, und sowohl das Epithel der Mu  
höhle als auch das der Vaginalschleimhaut kann epidermoidisier  
wenn es längere Zeit der Luft ausgesetzt ist.

Und in der Tat fehlte es nicht an Beobachtungen von Kre  
tumoren, bei denen es sich anscheinend um solch eine Metapla  
handelte. Schon Friedländer<sup>4)</sup> vertrat diese Ansicht bei  
schreibung eines Cancroids der Lungenkaverne.

Sodann veröffentlichte F. Siegert<sup>5)</sup> eine Arbeit über „Primä  
Lungenkrebs“, bei dem er den Nachweis geführt zu haben glaub  
daß sich bei der Krebsbildung das Alveolarepithel in Zylinderepit  
umgewandelt hätte!

Bei einer 53jährigen Frau beobachtete Siegert ein von  
entarteten Alveolarepithelien ausgehendes Plattenepithelcarcinom  
bei einem Hunde einen von den feineren Bronchien ausgeh  
Krebstumor. In beiden Fällen hatte eine Metaplasie der Alveol  
epithelien zu kubischen Zellen stattgefunden, wie bei embryona  
oder chronisch entzündeten Lungen. Die Lymphbahnen, sowohl  
oberflächlichen, wie die tiefen, kommunizierten miteinander und wa  
mit Krebsmassen gefüllt. Das Endothel der Lymphbahnen war ni  
beteiligt. Plattenepithelkrebse, die von den Alveolen ausgehen, s  
nur äußerst selten beobachtet worden.<sup>6)</sup>

Man war bis dahin der Meinung, daß der Lungenkrebs stets  
Zylinderkrebs sei (Ebstein<sup>7)</sup>), indem man als den Ausgangspu  
entweder die Bronchialschleimhaut oder die Bronchialdrüsen anna

Aber schon Ehrlich<sup>8)</sup> hatte die Unrichtigkeit dieser Ansi  
nachgewiesen, da fast ebenso oft Plattenepithelkrebse beobach  
worden seien.

Es kann also nur eine Metaplasie der Zellen stattgefunden hab

<sup>1)</sup> Cfr. S. 287, S. 372.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 372.

<sup>3)</sup> Cfr. Berliner klinische Wochenschrift, 1891, Nr. 50 und Virchow's Arc  
Bd. 111, 1888.

<sup>4)</sup> Fortschritte der Medizin, 1885.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 134, 1883, S. 287. Cfr. auch Kaminski: Primä  
Lungencarcinom mit verhornten Plattenepithelien. I.-D. Greifswald 1898.

<sup>6)</sup> Cfr. Grünwald: Münchener med. Wochenschr., 1889, 32 und Fuchs: I  
Leipzig 1890.

<sup>7)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1890, 42.

<sup>8)</sup> Ueber das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. I.-D. Marburg 1891



und man hatte ja auch die Beobachtung gemacht, daß infolge von chronischen Reizen, z. B. durch den Kanülendruck, in der Trachea eine Metaplasie des Epithels stattfindet.<sup>1)</sup> Auch bei tuberkulösen Prozessen entsteht, wie zuerst Griffini<sup>2)</sup> nachgewiesen hat, an Stelle des Flimmerepithels in der Bronchialschleimhaut Plattenepithel!

Ebenso kann sich bei chronischen Katarrhen der Nase das flimmernde Zylinderepithel in Plattenepithel umwandeln, aus dem sich dann ein Carcinom entwickeln kann.<sup>3)</sup>

Magenepithel in der Speiseröhre, die geschichtetes Pflasterepithel besitzt, fand Hildebrand,<sup>4)</sup> der gleichfalls diesen Vorgang auf eine Metaplasie zurückführte, und eine Metaplasie im Flimmerepithel bei Leberkrebs beschrieb Sokoloff.<sup>5)</sup> Die Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel hatte man schon an normalen Schleimhäuten z. B. an der Portio durch chemische Einwirkungen (z. B. durch Holzessig!) beobachtet, bei Krebsbildung jedoch noch nicht. v. Limbeck<sup>6)</sup> sah aber an der Portio zu gleicher Zeit einen Zylinder- und einen Plattenepithelkrebs mit Uebergangszellen. Entweder handelte es sich nun in diesem Falle um zwei differente Krebse oder um eine Metaplasie. Limbeck neigt sich der letzteren Ansicht zu. Besonders aber wurde diese Metaplasie von Zylinderepithel in Plattenepithel bei Carcinomen der Gallenblase von Ohloff,<sup>7)</sup> Nehr Korn<sup>8)</sup> und Weber<sup>9)</sup> verteidigt.

Ohloff fand bei einem Gallenkrebs Epithelien sowohl von zylindrischer Form als auch solche, die dem Plattenepithel der Haut ähnlich sahen. Auch in der normalen Schleimhaut waren schon verschiedene Epithelarten vorhanden. Alle diese Forscher glauben, daß es sich um eine Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel handle als Folge einer durch Gallensteine hervorgerufenen chronischen Reizung.

Eine experimentelle Epithelmetaplasie erzeugte Fütterer,<sup>10)</sup> indem er kleine Stückchen aus der Mucosa des Kaninchenmagens exzidierte. Nach der Heilung konstatierte Fütterer in fünf Fällen folgenden Befund: Es war eine Wucherung der Mucosa nach unten mit einer Vorstülpung, aber ohne Durchbrechung der darunter liegenden Schichten eingetreten. Es fanden sich Inseln von geschichtetem Pflasterepithel ähnlich dem der Epidermis im Zusammenhang mit der Mucosa und Uebergänge zu den zylindrischen Mucosazellen zeigend.

Auch Unna<sup>11)</sup> erkennt eine Metaplasie der Epithelzellen beim Hautkrebs und zwar bei dem sog. alveolären Krebse der Haut an.

<sup>1)</sup> Cfr. auch Reiche: Zentr.-Blatt für allgemeine Pathologie, 1893.

<sup>2)</sup> Arch. per le scienze med., 1884, vol. VIII, Nr. 11.

<sup>3)</sup> Cfr. Kurt Wolf: Fortschritte der Medizin, Bd. 13, 1895, Nr. 18.19. Schuchardt: Volkmann's Samml. klin. Vorträge, 1889. Büngner: Berliner klin. Wochenschr., 1889. Cfr. auch: Ein Beitrag zur Frage der Epithel-Metaplasie von Ed. Deetz (Virchow's Archiv, Bd. 164, S. 381, mit vielen Literaturangaben).

<sup>4)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1898, 33.

<sup>5)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 162, Heft 1.

<sup>6)</sup> Prager med. Wochenschr., 1886, 25.

<sup>7)</sup> Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung. I.-D. Greifswald 1891.

<sup>8)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 154, Heft 3.

<sup>9)</sup> I.-D. Würzburg 1891.

<sup>10)</sup> Journ. of Americ. Assoc., Nr. 16, 1904.

<sup>11)</sup> Hautkrankheiten. Ergänzungsband zu Orth's Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie, 1894.



Nach diesem Autor kann die Epidermis funktionell wohl die Schleimhaut ersetzen, aber das Epithel ändert sich nicht. Die Veränderung des Epithels ist, nach Eichholz, nur eine scheinbare. in der Regel handelt es sich um eine Ueberwucherung des Standepithels durch das andrängende Epithel.

Die Ernst'sche Hornreaktion hält Eichholz nicht für ganz einwandfrei, da Eichholz diese Reaktion auch bei hornähnlichen Substanzen fand.

Eine Metaplasie von Zylinderepithel ist, nach Eichholz, fast unmöglich, eine Verhornung desselben ist nie beobachtet worden. erst muß dasselbe in geschichtetes Plattenepithel umgewandelt werden. ehe es epidermoisiert!

Nur durch Hinüberwuchern des Plattenepithels kommt eine Aenderung des Epithels zustande. Man kann diesen Vorgang sehr gut z. B. bei der Pankenhöhle beobachten, die mit Zylinderepithel ausgekleidet ist. Ist die Schleimhaut zerstört, dann wuchert die Epidermis vom äußeren Gehörgang hinein (H a b e r m a n n,<sup>1)</sup> B e z o l d<sup>2)</sup> u. a.). Auch der Plattenepithelkrebs des Mastdarms ist ein gutes Beispiel für diese Anschauung. Auch hier handelt es sich, nach Bohm,<sup>3)</sup> nur um eine Ueberwucherung der Mastdarmschleimhaut mit Plattenepithel von der Epidermis des Afters; denn überall, wo Platten- und Zylinderepithel aneinander stießen, waren die Zellformen streng getrennt, nirgends war auch nur eine Spur irgend welcher Uebergangsformen zu beobachten.

Das Vorkommen von verhorntem Plattenepithelkrebs in der Trachea führt Eichholz auch auf solch einen Vorgang zurück.

Eichholz untersucht nun auch daraufhin genauer die bisher mitgetheilten Befunde von Epithelmetaplasie.

Man hatte außer den schon oben erwähnten Befunden von Metaplasie z. B. auch bei der endometritisch veränderten Uterusschleimhaut oft Plattenepithel gefunden (Zeller).<sup>4)</sup> und dieses Vorkommnis als eine Metaplasie der Zellen aufgefaßt.

Aber, nach Eichholz, ist diese Deutung nicht richtig. In der Regel war bei diesen Prozessen eine Ausschabung vorangegangen, und dadurch sei der Boden für ein Hineinwuchern des Plattenepithels geschaffen worden.

Eichholz beruft sich auf den zuerst von B ü n g n e r<sup>5)</sup> aufgestellten Satz: daß denjenigen Schleimhäuten, welche eine derartige Metaplasie erfahren haben, die Fähigkeit zur Epithelproliferation mit Verhornung der Oberfläche in noch weit höherem Maße inne wohnt, als den ursprünglich Plattenepithel tragenden Schleimhäuten.

Das Plattenepithelcarcinom des Uterus bildet sich, nach Eichholz, nur infolge einer Degeneration des vorher in den Uterus hineingewanderten Vaginalepithels! Und Plattenepithel in der Cervix ist von Flaischlen<sup>6)</sup> und Gebhardt<sup>7)</sup> sicher nachgewiesen worden.

Auch die Befunde von Zylinderepithel bei Erosionen der Portio.

<sup>1)</sup> Archiv für Ohrenheilkunde, Bd. 27.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd. 20.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 140.

<sup>4)</sup> Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 11.

<sup>5)</sup> Ueber verhornte Nasenpolypen: Langenbeck's Archiv, Bd. 39.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 32.

<sup>7)</sup> ibidem Bd. 24.



zufassen wären, mit Schleimmassen und auskleidenden Zylinderepithelien. Die Neubildung ging von den Drüsen der Cervix aus, und das Plattenepithel überwucherte die Drüsen.

Nach Meyer ist eine Metaplasie von Drüsen- in Plattenepithel bisher nicht nachgewiesen worden. Tritt eine gesteigerte Funktion ein, dann ändert die Drüse ihr Aussehen, je höher differenziert eine Zelle ist, desto geringer ist, nach Meyer, ihre Regenerationsfähigkeit und ihre Metaplasie.

Nicht ganz ablehnend zur Frage von der Metaplasie verhielt sich Ribbert.<sup>1)</sup> Die Umwandlung einer Zellenart in eine andere hält dieser Autor bei dem ausgewachsenen Organismus für sehr fraglich. Allerdings gibt er die Möglichkeit zu, daß unter nahe verwandten Zellen eine solche Umwandlung vorkommen könne<sup>2)</sup> (z. B. Zylinder- in Plattenepithel). Unter pathologischen Verhältnissen kann das Epithel wieder auf den embryonalen Standpunkt zurückkehren und damit die Fähigkeit gewinnen, sich zu vermehren!

Ribbert verstand unter Metaplasie die Eigenschaft voll differenzierter Zellen, unter Verlust ihrer morphologischen Qualitäten solche zu gewinnen, die für gewöhnlich nur in anderen Zellen zur Ausbildung gelangt waren. Nicht zu trennen von der Metaplasie ist, nach Ribbert, die Rückbildung, die darin besteht, daß Zellen an Spezifität verlieren, ohne neue Qualitäten zu gewinnen, wodurch sie nun einfacheren Bau erlangen und auf eine frühere Entwicklungsstufe zurückkehren.

Bei dem Pablerschen Fall von Lungencarcinom ist es, nach Ribbert, noch nicht nachgewiesen, daß das Carcinom vom Alveolar-epithel seinen Ausgang nahm.

Auch Wilms<sup>3)</sup> ist nur ein bedingter Anhänger der Lehre von der Metaplasie. In Mischgeschwülsten bestreitet Wilms das Vorkommen einer Metaplasie der Gewebe. Die in den Mischgeschwülsten vorhandenen Gewebe und Organlagen entstehen durch eine Differenzierung aus einem embryonalen Gewebe, dessen Entwicklung dem fertigen Gewebe der Organe nichts zu tun hat. Nach Wilms entstehen bekanntlich die Mischgeschwülste durch das gleichzeitige Nebeneinanderstehen eines Ektoderm- und Mesenchymkeimes!

Aber es gibt nach Wilms:

1. eine Reihe von Geweben, die unter gewissen, uns zum größten Teil unbekannten Bedingungen ineinander übergehen können.
2. können nur bestimmte Gewebe in gewisse andere übergehen, während zwischen anderen überhaupt keine derartigen verwandtschaftlichen Beziehungen bestehen, daß sie sich ineinander umwandeln. Sicher beobachtet ist, nach Wilms, daß Zylinderepithelien in Plattenepithelien übergehen können. Das Zylinderepithel stammt entwicklungsgeschichtlich vom Ektoderm.

Wenn man bei Transplantationen die Epidermis so weit entfernt, daß nur noch die Ausführungsgänge der Drüsen vorhanden sind, so bilden die Epithelien der Ausführungsgänge Plattenepithel und Epi-

<sup>1)</sup> Cfr. l. c. S. 299.

<sup>2)</sup> Cfr. auch Allg. Pathologie, S. 305.

<sup>3)</sup> Mischgeschwülste, S. 264.





(z. B. bei Ozaena, chronischen Katarrhen der Bronchien, Gallenblase etc.). Man sagt dann, die Schleimhaut wird epidermoidal!

So kann z. B. auch Bindegewebe sich in Fettgewebe umwandeln, oder die Zwischensubstanz kann verkalken, und es entsteht eine Art von Knochen!

Aber alle diese Prozesse sind, nach Hansemann, nur Variationen der Gewebe und nicht Bildung eines Gewebes aus einem solchen ganz anderer Art!

Auch G. Klein<sup>1)</sup> hat sich bei seinen Untersuchungen über die Wandlungsfähigkeit des Uterusepithels im Sinne Hansemann's ausgesprochen. Hingegen bestreitet Hansemann ganz entschieden, daß eine Metaplasie der Zellen im älteren Sinne vorkomme, d. h., daß eine ausgewachsene, wohl differenzierte Zelle sich in eine andere wohl differenzierte umwandeln könne. Wie wir gesehen haben, erkennt Hansemann nur bei den Zellen der malignen Tumoren eine Metaplasie an, die aber in ganz anderem Sinne zu deuten wäre, und die er als Anaplasie bezeichnete.

In jüngster Zeit widmete der Frage von der Metaplasie der Zellen seine ganz besondere Aufmerksamkeit Lubarsch.<sup>2)</sup> Virchow's Cellularpathologie, meinte Lubarsch, hat allen Stürmen (Entzündungslehre — Bakteriologie) stand gehalten, und seine Lehre von der Metaplasie hält Lubarsch für eine der wichtigsten aus dem ganzen Gebiete der Pathologie.

Virchow hatte bekanntlich unter Metaplasie die Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters verstanden.

Ribbert glaubte, daß von der Metaplasie die Rückbildung der Zellen nicht zu trennen wäre (cfr. S. 495). Lubarsch aber rechnet diese Rückbildung zu den atrophischen Prozessen, und, was Hansemann als histologische Akkommodation, oder Zell- oder Gewebsvariation bezeichnet, d. h. eine Anpassung der Zellen an veränderte Raumverhältnisse, bei denen das besondere Zellgefüge lange erhalten bleiben kann, nennt Lubarsch

### Pseudometaplasie.

Von dieser Pseudometaplasie muß man nun, nach Lubarsch, die Kataplasie Beneke's trennen (nicht Anaplasie Hansemann's), die einen Vorgang ausdrückt, der zum Untergang und nicht zum Neubau von Zellen und Geweben führt.

Lubarsch nennt die Metaplasie mit allen ihren Vorgängen

### Alloplasie!

Lubarsch teilt die Alloplasie in folgende Gruppen ein:

1. Formveränderungen der Zelle (Pseudometaplasie).

Hierher gehört Ribbert's Rückbildung, Hansemann's histologische Akkommodation und Variation. Auch die Angaben über die Beteiligung der Muskel-, Knorpel- und Lymphdrüsenzellen an

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1897, Nr. 23.

<sup>2)</sup> Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre (Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des hygienischen Instituts zu Posen). Festschrift zu Virchow's 80. Geburtstage. Wiesbaden 1901. S. 205 und S. 231. Cfr. auch: Beiträge zur Metaplasiefrage von Curt Pollack. ibidem S. 154—180.



dem Aufbau des Carcinoms gehören zu dieser Gruppe, da nur auf die **Form**, aber nicht auf die Struktur geachtet wurde.

2. Metaplasie oder Umdifferenzierung, d. h. Umwandlung, oder Ersatz von spezifischen Zell- oder Gewebsstrukturen durch andersartige ebenfalls bestimmt differenzierte von gleichartigen Geweben gebildete Strukturen.

**Nicht** alte, sondern erst in der Ausbildung begriffene sich **neu bildende** — also noch nicht voll differenzierte Zellen nehmen die **neue Zellstruktur** an.

3. Die Entdifferenzierung, d. h. Umwandlung scharf differenzierter Zellen in undifferenzierte.

**Bei** diesem Prozesse sind nun verschiedene Vorgänge zu **unterscheiden**:

- a) Vorübergehende physiologische Entdifferenzierung im Verlaufe der indirekten Zellteilung, wobei die typische Struktur vorübergehend aufgelöst wird.
- b) Die pathologische Entdifferenzierung, die stets zum Untergang der Zellen durch Degeneration oder Atrophie führt. Hierzu rechnet Lubarsch die Kataplasie Beneke's resp. Anaplasie Hansemann's.

**Folgende Fragen** stellt nun Lubarsch auf:

1. Inwieweit ist überhaupt eine Metaplasie bisher nachgewiesen?
2. Innerhalb welcher Grenzen, und unter welchen Bedingungen kann Metaplasie eintreten?

Lubarsch unterscheidet noch eine regressive Metaplasie, wobei z. B. das Fettgewebe des Knochenmarks in ein gallertiges Gewebe umgewandelt wird, wie es bei der Kachexie der Fall ist. Das Fett wird aufgezehrt und die Zellen kehren wieder in den Zustand zurück, in dem sie sich befinden, bevor das Fett sich in ihnen niederschlug, d. h. in schleimiges Bindegewebe.

Am wichtigsten ist nun die Epithelmetaplasie. Die Umwandlung von Zylinder- in geschichtetes, verhornendes Plattenepithel hat Lubarsch bei Carcinomen 12mal beobachtet, sonst allerdings nur einmal bei einem Falle von Cholecystitis infolge von Gallensteinen!

Um versprengte Keime kann es sich, nach Lubarsch, hierbei nicht handeln, da entwicklungsgeschichtlich kein Plattenepithel in der Nähe wäre.

Die Umwandlung von geschichtetem oder einfachem Plattenepithel in hohes Zylinderepithel ist, nach Lubarsch, bei entzündlichen Prozessen der serösen Häute häufig beobachtet worden!

Lubarsch verteidigt auch das Vorkommen von Metaplasien des Bindegewebes!

Die Umwandlung von Bindegewebe in Fett- und Schleimgewebe ist, nach Lubarsch, sicher bewiesen.

Aber die Umwandlung einer Epithel- in eine Bindegewebszelle war bisher fast von allen Autoren bestritten worden, und doch ist es, nach Lubarsch, zweifellos, daß die Epithelien der serösen Häute und der Blutgefäße echtes fibrilläres Bindegewebe produzieren können, aber gerade deshalb wurden diese Epithelien nicht als echte anerkannt.

Die Umwandlung von Endothelien in Knorpelzellen, wie sie



großer Zahl in den epithelialen Gebilden vorhanden waren und nur sehr wenig im Bindegewebe. Wenn der Krebs sich aus den Bindegewebszellen entwickeln würde, dann müßten diese eine viel reichlichere Zahl von Mitosen aufweisen.

Hauser bestreitet entschieden, daß eine Bindegewebszelle in eine Epithelzelle sich umwandeln kann, sobald erst einmal eine Gewebsdifferenzierung eingetreten ist. Auch den Uebergang von Endothelien in Krebszellen konnte Hauser nicht beobachten.

Jedenfalls darf man heute wohl als eine feststehende Tatsache annehmen, daß aus Bindegewebszellen sich niemals Epithelzellen bilden können, und daß die Beobachtungen der Forscher, die trotzdem eine solche Metaplasie behaupten, auf falscher Deutung der beobachteten Bilder beruhen.

Die zweite Frage, die sich an die Lehre von der Metaplasie knüpfte, war die, innerhalb welcher Grenzen eine solche zu beobachten ist.

Daß Metaplasien vorkommen, ist durch einwandsfreie Beobachtungen ja sichergestellt. Aber die meisten Forscher, die solch eine Metaplasie anerkannten, glaubten diese auf engbegrenzte Zellarten beschränken zu müssen.

Marchand<sup>1)</sup> z. B. behauptete, daß die metaplastischen Vorgänge sich innerhalb der drei Keimblätter halten.

Doch bestreitet Lubarsch die Richtigkeit dieser Ansicht; denn es wäre ja auch beobachtet worden, daß das entodermale Gallenblasenepithel sich in ektodermale Epidermis umwandeln könne!

Nach Lubarsch lassen sich die Grenzen, innerhalb welcher metaplastische Vorgänge vorkommen können, überhaupt nicht a priori feststellen. Auch postembryonal können z. B. von den Gallengangsepithelien Leberzellen, von Ependymzellen Gliazellen gebildet werden.

„Wo Uebergänge von einer Gewebsgruppe zu einer fremden stattfinden,“ sagt Lubarsch, „z. B. von Bindegewebe zu Epithel, scheinen nicht ganz spezielle Strukturen und Leistungen der neuen Gewebsart erreicht zu werden, sondern nur die allgemeinen Charaktere zur Ausbildung zu gelangen.“

Sehr wichtig ist auch die Metaplasiefrage, wie wir oben schon gesehen haben, für die Cohnheim'sche Theorie.

Daß Dermoiden, Adenomyome, hypernephroide Tumoren aus embryonalen Störungen hervorgehen können, gibt Lubarsch zu, aber zweifelhaft ist diese Hypothese schon für die von Cohnheim selbst angeführten knorpelhaltigen Tumoren der Speicheldrüse und für viele andere Tumoren (Enchondrome der Knochen, myxomatöse Neubildungen etc.). Hier spielen, nach Lubarsch, schon metaplastische Vorgänge eine Rolle!

Man muß hierbei stets erst diesen Prozeß ausschließen, ehe man von einer Gewebsverlagerung reden kann!

Die Lehre von der Metaplasie der Zellen hatte auch wieder den Streit nach dem besten Einteilungsprinzip der Geschwülste hervorgerufen.

Wir haben im Laufe der Abhandlung bei den einzelnen Zeit-

---

<sup>1)</sup> Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellsch. Jahrg. II. München 1899.

perioden auch das jedesmalige gerade herrschende Einteilungsprinzip der Geschwülste erörtert.

Wir verweisen u. a. auch auf die Waldeyer'sche (S. 267) und Bard'sche Einteilung der Geschwülste (cfr. S. 427).

Im allgemeinen folgte man hierbei embryologischen und histogenetischen Prinzipien.

Bei den deutschen Autoren hatte in neuerer Zeit die Einteilung der Geschwülste nach den Grundsätzen von E. Klebs<sup>1)</sup> und Max Borst<sup>2)</sup> vielen Anklang gefunden.

Borst ist ein Anhänger der Cohnheim'schen Theorie,<sup>3)</sup> Borst definierte die echte Geschwulst als ein ohne nachweisbare Ursache entstehendes örtlich exzedierendes, eigenmächtiges und selbständiges zweck- und zielloses Wachstum von Zellen und Geweben. Er teilte die Geschwülste nach entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen in folgende Gruppen ein:

1. Binde substanzgeschwülste mit vollkommener Gewebsreife, sog. gutartige Binde substanzgeschwülste.
2. Endothelialgeschwülste.
3. Binde substanzgeschwülste mit unvollkommener Gewebsreife (Sarkome).
4. Epitheliale Geschwülste:
  - a) ausgereifte Formen (Papillom, Adenom, Cystadenom),
  - b) ungereifte Form (Carcinome).
5. Mischgeschwülste.

Diese Einteilung entspricht in bezug auf die ausgereiften und ungereiften Formen dem Bard'schen Prinzip.

Die englischen Autoren bevorzugten mehr das histologische Einteilungsprinzip der Geschwülste.

So teilte z. B. in neuerer Zeit der hervorragende, englische Krebsforscher Herbert Snow<sup>4)</sup> die Geschwülste in folgende Gruppen ein:

1. Epithelioma (von Haut- und Schleimhäuten).
2. Carcinoma (von Epithelzellen der acinösen Drüsen).
3. Sarcoma (von Bindegewebszellen).
4. Lymphocarcinom (von Lymphgefäßen).
5. Cylindroma<sup>5)</sup> (Variante von Epitheliom ausgehend von tubulösen Drüsen).
6. Rodent Ulcer (Modifikation des Epitheliom. von Haarfollikeln ausgehend).
7. Endotheliom (seltene Form des Cancers von Endothelzellen ausgehend).
8. Myosarkom (von Muskelkernen).

<sup>1)</sup> Allg. Pathologie. Bd. II. Jena 1889.

<sup>2)</sup> Die Lehre von den Geschwülsten. 2 Bde., 932 S., 8°, mit 63 Tafeln und 296 farbigen Abbildungen. Wiesbaden 1902. Cfr. auch Würzburger Abh., N. F., Nr. 31.

<sup>3)</sup> Cfr. auch S. 388.

<sup>4)</sup> A treatise Practical and Theoretic on Cancers and the Cancer-Process. London 1893. 384 S. mit 15 Tafeln. (Eine besonders auf Grund der klinischen Erfahrungen des Verfassers wertvolle Zusammenfassung der Krebspathologie. In diesem Werke wird auch auf 5 weitere Abhandlungen des Verfassers zur Krebspathologie hingewiesen!)

<sup>5)</sup> Cfr. S. 271 ff. Das Cylindroma hatte für die Deutschen Autoren nur noch ein historisches Interesse.

9. Blastoma (Cancer of vestigial residua — aus fötalen Teilen — entspricht dem Teratom der deutschen Autoren!).

Dann unterschied Snow folgende Krebsarten: Colloid- und melanotischer Cancer, und das Chloroma<sup>1)</sup> (grüner Cancer, besonders am Knochen des Schädels und Gesichts). (Cfr. auch S. 195.)

J. Marshall<sup>2)</sup> teilte die bösartigen Geschwülste ein: in Theliome<sup>3)</sup> und Sarkome und unterschied bei der ersten Gruppe die Epi-, Meso- und Hypotheliome.

Die mannigfaltigste Einteilung der Geschwülste finden wir aber bei den französischen Autoren:

Die älteren Autoren wie Lebert, Laënnec, Robin teilten die Geschwülste, wie wir an betreffender Stelle näher dargetan haben, ein in homologe und heterologe.

In neuerer Zeit griff Lanceraux<sup>4)</sup> wieder auf die alte Lobstein'sche Einteilung zurück (cfr. S. 100), indem er die Tumoren in homöoplastische und heteroplastische schied.

Zu den ersteren rechnete er die Ichthyosis, die Keratosen, die Adenome und die „Néoplasies glandulaires“, zu den letzteren die Neubildungen, die aus den Epithelgeweben ihren Ursprung nehmen. Malassez<sup>5)</sup> unterschied „Tumeurs typiques, metatypiques und atypiques“.

Quenu<sup>6)</sup> teilte die Epitheltumoren ein in Adenome, Epitheliome und Carcinome. Vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus gruppierte Delbet<sup>7)</sup> die Tumoren folgendermaßen:

1. Tumeurs ayant pour paradigme des tissus adultes.

Hierzu gehören die Angiome, Osteome, Papillome, Adenome, ferner die „Néoplasmes histoides“ (Neurome, Myome, Fibrome, Lipome, Myxome, Endotheliome, Chondrome, Lymphadenome!).

2. Tumeurs ayant pour paradigme des tissus embryonnaires.

Hierher gehören die Sarkome (vom Mesoderm!) und die Epitheliome und Carcinome (vom Epithel!).

3. Tumeurs hétérotopiques.

Zu diesen rechnet Delbet z. B. die Dermoidcysten.

Fabre-Domergue<sup>8)</sup> schloß sich der Einteilung von Rindfleisch und Bard an und unterschied bei den Epithelialtumoren solche, die vom Hautepithel und solche, die vom Drüsenepithel ihren Ursprung nehmen.

Folgende Tabelle der Epithelialtumoren veranschaulicht die Einteilung nach Fabre-Domergue (S. 504).

Gegenüber diesen komplizierten und mannigfachen Einteilungsprinzipien betonten Hansemann<sup>9)</sup> und Lubarsch,<sup>10)</sup> daß das

<sup>1)</sup> Zuerst von Balfour 1834 beschrieben (cfr. Huber: Archiv der Heilkunde, 1878), besonders bemerkenswert wegen der vielen Metastasen! (Cfr. auch die Monographie von Heyden: Das Chlorom. Wiesbaden 1904.

<sup>2)</sup> The Morton Lecture. Lancet 21. 11. 1889 und 22. 8. 1891.

<sup>3)</sup> ἡ θηλή (Drüse).

<sup>4)</sup> Traité d'Anatomie pathol., 1877, T. I.

<sup>5)</sup> Arch. de physiol., 1883, p. 123 ff., 476 ff.

<sup>6)</sup> Traité de Chirurgie, Art. Tumeurs, 1893.

<sup>7)</sup> Artikel Néoplasmes in Traité de Chirurgie de le Dentu et Delbet. Paris 1896, S. 393.

<sup>8)</sup> l. c. S. 376.

<sup>9)</sup> Allg. med. Centralzeitung, 1896, 21.

<sup>10)</sup> Die Metaplasiefrage. Festschrift zu Virchow's 80. Geburtstage. Wiesbaden 1901.



deutschen Forscher das Adenom nur eine Variation des Krebses; denn die deutschen Autoren hatten z. B. auch ein Carcinoma adenomatosum simplex<sup>1)</sup> aufgestellt.

Von den neueren französischen Forschern z. B. von Fabre-Domergue<sup>2)</sup> wurde das Adenom folgendermaßen definiert:

„Des Tumeurs glandulaires évoluant sous la forme du tissu glandulaire normal sans hyperplasie ni hétérotopie de son épithélium de revêtement.“

Fabre-Domergue bezeichnete das Adenom als ein „Epithéliome glandulaire“, bei dem charakteristisch die Regelmäßigkeit der Zellrichtung nach der Drüsenöffnung zu wäre, ferner die geringe Zahl der Zellagen der epithelialen Auskleidung, die genaue Abgrenzung der Epithelbekleidung nach außen „par la membrane basale“ und nach innen durch eine gleichmäßige Schicht von Zellen bis zum Ausführungsgange.

Der Unterschied zwischen einem Drüsenepitheliom und einem Adenom (an ganz feinen Schnitten untersucht) ist der, daß die Kanäle des Adenoms sehr eng und um sich selbst gedreht sind. Der Ausführungsgang beim Adenom ist frei von jedem Detritus, beim Epitheliom nicht. Fabre bezeichnet als Drüseneutheliome „Toutes les tumeurs, dans lesquelles la prolifération épithéliale concourt avec la prolifération conjonctif à former la masse néoplasique.“<sup>3)</sup>

Uebergänge von Adenom zum Drüsenepitheliom kommen, nach Fabre, ziemlich häufig vor. Die klinischen Unterschiede zwischen Adenom und Carcinom werden wir an einer anderen Stelle erörtern.

Im Gegensatz zu Waldeyer und seiner Schule, welche unter der Bezeichnung „Adenom“ einen typischen und einen atypischen Drüsentumor verstanden, bezeichneten die französischen Forscher, z. B. Cornil und Ranvier,<sup>4)</sup> Quenu,<sup>5)</sup> Pilliet,<sup>6)</sup> Fabre Domergue<sup>7)</sup> u. a. das Adenom als ein Drüseneutheliom, welches die Struktur der Drüsen, von denen es abstammt, wieder erzeugt.

In neuester Zeit nun vertrat unter den deutschen Forschern Orth<sup>8)</sup> die Ansicht, daß zwischen Adenom und Epitheliom kein Unterschied wäre. Nach Orth ist, wie wir bereits an einer anderen Stelle erwähnt haben (cfr. S. 271), das Adenom nur eine Form des Epithelioms, und zwar diejenigen, bei welcher sich Drüsen bilden.

Die Deutschen blieben also auf dem Standpunkte stehen, daß das Adenom anatomisch eine Form des Krebses sei.

Klinisch läßt sich diese Behauptung allerdings, wie wir noch späterhin sehen werden, nicht aufrecht erhalten.

Die Frage, ob das Carcinom sich ausschließlich aus den Epithelialzellen entwickle, oder ob auch andere Gewebe an der Krebsentwicklung sich beteiligen, kam nicht zur Ruhe. Die Lehre von der Metaplasie der Zellen reichte zur Aufklärung dieses Problems nicht aus. Denn neben den Epithelialzellen fand man ja auch noch

<sup>1)</sup> Z. B. Hauser. Cfr. auch Hanseman: Virchow's Archiv, Bd. 161, S. 460.

<sup>2)</sup> l. c. S. 376 (p. 238). <sup>3)</sup> l. c. S. 376 (p. 242). <sup>4)</sup> l. c. S. 504.

<sup>5)</sup> und Landel: Etude d'un cancer du rectum etc. Ann. de micrograph., avril 1897.

<sup>6)</sup> Notes sur l'évolution de l'adénome du foie (Bulet. soc. anat. de Paris, 1892, p. 23).

<sup>7)</sup> l. c. S. 376.

<sup>8)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1263.

sehr viel runde Zellen, oft in einer solchen Masse, daß sie epithelialen Zellen fast vollständig verdeckten.

Diese sog. kleinzellige Infiltration war schon den frühesten Beobachtern aufgefallen, und Waldeyer (cfr. S. 237) hatte sie „periacinöse Wucherung“ bezeichnet, andere Forscher (Classen S. 251) hatten diese kleinen Rundzellen als farblose Blutkörperchen angesehen, aus denen sich dann die Krebszellen entwickeln, während die Anhänger der Epitheltheorie diese kleinzellige Infiltration als Symptom einer Bindegewebsreaktion auffaßten. So glaubte z. B. auch Volkmann,<sup>1)</sup> daß die kleinzellige Infiltration eine Reaktion des Bindegewebes darstelle, als Folge des Eindringens von Krebszapfen in dasselbe nach Durchbrechung der Basalmembran. Die Zellschichten hielt Virchow früher für gewucherte Bindegewebskörperchen — für junge Krebszellen,<sup>2)</sup> welche durch Apposition an bereits bestehenden Herd vergrößerten. Es findet eine starke Vaskularisation des Bindegewebes statt, welches dadurch weicher wird und dem Tumor ein leichteres Vordringen gestattet.

Wir haben auch schon darauf hingewiesen (cfr. S. 293), daß Morgan<sup>3)</sup> diese Zellen für embryonaler Natur hielt, die durch einen Reiz erst zur Wucherung angeregt werden, und die er deshalb Schlummerzellen bezeichnete.

Diese Umwandlungsfähigkeit der Zellen wurde nun von Grawitz und seinen Schülern genauer studiert, welche eine neue Lehre unter der Bezeichnung „Schlummerzellentheorie“ in die Wissenschaft einführen, eine Lehre, welche viel Anhänger, aber auch viel Gegner fand.

In mehreren Arbeiten<sup>4)</sup> versuchte Grawitz seine Lehre näher zu begründen, über die er schon vorher durch seinen Schüler Viering<sup>5)</sup> einige Andeutungen hatte veröffentlichen lassen. Grawitz suchte den Nachweis zu führen, daß es außer der Teilung fixer Bindegewebszellen und der Auswanderung farbloser Blutkörperchen noch eine Möglichkeit für die Entstehung der Bindegewebszellen gibt, welche bisher übersehen worden ist, nämlich die Bildung neuer Zellen aus der Intercellularsubstanz. Die Umwandlung der Zellen in die Grundsubstanz nannte Grawitz das Einschlummern, die Rückbildung der letzteren das Erwachen. Diese Umwandlung der Zellenelemente der Bindegewebsgruppe in die Grundsubstanz geht derartig vor sich, daß das Protoplasma und der Kern in die Form der homogenen Grundmasse übergehen. Die Grundsubstanz enthält also als beständiges Element die Moleküle des Kerns, welche zeitweise eine andere Lagerung annehmen, am Stoffwechsel teilnehmen und unter geeigneten Umständen wieder in die Form einer Zelle zurückkehren.<sup>6)</sup> indem zunächst ein unfärbbares, dann färbbares Kernteilchen auftaucht, welches wächst, einen Protoplasmanmantel erhält und zu einer echten, durch Karyokinese vermehrbaren Zelle wird, während die Grundmasse verschwindet.

<sup>1)</sup> Ueber den primären Krebs der Extremitäten (Volkmann's Samml., Nr. 334).

<sup>2)</sup> Cfr. auch die Ansicht von Gussenbauer, S. 249.

<sup>3)</sup> The origin of Cancer. London 1871.

<sup>4)</sup> Zuerst veröffentlicht in Virchow's Archiv, Bd. 127, 1892 und Berliner klinische Wochenschr., 1892, Nr. 10. Zusammenfassende Darstellung in seinem Atlas der pathol. Gewebe. Berlin 1893.

<sup>5)</sup> Ueber Regeneration der Sehnenzellen: Virchow's Archiv, Bd. 125, 1891.

<sup>6)</sup> Cfr. auch Krösing (Virchow's Archiv, Bd. 128, 1892).



Für die Stromabildung beim Carcinom wäre dieser Vorgang, nach Grawitz, sehr wichtig. Die Kernvermehrung kann, nach Grawitz, durch Amitose, durch Einwanderung und durch Erwachen erfolgen, letzteres jedoch käme am häufigsten vor. Die erwachte Zelle entwickelt sich aus einem tief färbbaren Pünktchen, oder bazillenartigen Stäbchen mit und ohne Chromatinkörnchen. Der gewachsene Kern sieht einem Leukocyten täuschend ähnlich.

Die Kerne erreichen entweder das Höhestadium der Mitose, oder gehen schon vorher in den Schlummerzustand über.

Die Rückbildung in die Grundsubstanz geht nun so vor sich, daß der Kern blaß wird und allmählich seine Chromatinsubstanz verliert.

Eine besondere Form des Einschlummerns ist, nach Grawitz, die zu Saftkanälchen.

Diese Lehre von Weigert,<sup>1)</sup> als „Intercellularpathologie“ bezeichnet, schien geeignet, die ganze Virchow'sche Doktrin von der Cellularpathologie umzustößen, und Stricker<sup>2)</sup> selbst, dem Weigert die Priorität dieser Lehre zuschreibt, spricht es unumwunden aus, daß er die Richtigkeit des Satzes: „Omnis cellula e cellula“ nicht mehr anerkennen kann. Nach Stricker können die Zellen aus jedem Anteil der lebenden Materie entstehen, sowohl aus Zellen, als auch aus der Zwischensubstanz.

Mit dieser Stricker'schen Lehre wäre man also wieder auf den Standpunkt der alten Blastemtheorie zurückgekehrt!

Soweit geht nun Grawitz, ein Schüler Virchow's, allerdings nicht. Die Cellularpathologie will er nicht umstoßen; denn nach ihm besteht die Intercellularsubstanz nicht einfach aus „lebender Materie“, sondern aus wirklichen Zellen, und auf diese Weise glaubte er gegen die Virchow'sche Doktrin nicht zu verstoßen.

Die Grawitz'sche Schlummerzellentheorie suchte nun dessen Schüler Heidemann<sup>3)</sup> auch für die Krebspathologie nutzbar zu machen, indem er den Nachweis erbracht zu haben glaubte, daß die kleinzellige Infiltration des Bindegewebes in der Umgebung des Carcinoms der Hauptsache nach ein Erwachen schlummernder Bindegewebelemente darstelle, indem durch die Entzündung zellige Elemente aus der anscheinend zellenlosen Grundsubstanz erwachen. Bei der Umbildung von frischem Granulationsgewebe in Narbengewebe gehen zahlreiche Zellen in einen faserigen Zustand über, umgekehrt können sich, nach Heidemann, aus der faserigen Intercellularsubstanz Zellen entwickeln. Beim Carcinom nun erwachen in der nächsten Nähe der Epithelwucherungsgrenze im Bindegewebe Saftspalten mit länglichen Kernen, später mit ausgebildeten Zellen in ihren Wandungen, die man vorher nicht gesehen hat, da sie als ganz platte, kernlose, helle Gebilde den benachbarten Fasern des ruhenden Binde-

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 29. (Cfr. daselbst auch die Prioritätsstreitigkeiten mit Stricker und Heitzmann, die uns an dieser Stelle nicht weiter interessieren.) Auch ein amerikanischer Forscher Shakespeare nahm die Priorität dieser Lehre für sich in Anspruch, da er schon im Jahre 1882 derartige Gedanken ausgesprochen hätte (Philadelphia med. News 1882). Cfr. auch Berl. klin. Wochenschrift, 1892, 26.

<sup>2)</sup> Allgemeine Pathologie. Wien 1883. p. 835.

<sup>3)</sup> Ueber Entstehung und Bedeutung der kleinzelligen Infiltration bei Carcinomen. Virchow's Archiv, Bd. 129, 1892, S. 77 ff.

gewebes eng angelegen haben. Nun wuchern die Epithelien in den neuen Saftkanäle hinein.

Die in den Saftspalten entstandenen Zellen lösen sich nunmehr von den benachbarten Fasern ab und sind zu vermehrungsfähigen Wanderzellen geworden. Nur ganz ausnahmsweise trifft man Mitosen in diesen Zellen an.

Auch in den Bindegewebs- und elastischen Fasern treten langsam dünne Kerne auf und nehmen allmählich bläschenförmige, ovale Gestalt an mit einer feinfädigen Chromatinsubstanz. Die Fasersubstanz bildet sich in eine grobkörnige Substanz um und umgibt als Zellhülle den Kern.

Sobald nun diese erwachten Zellen eine gewisse Größe erreicht haben, sind sie von den fixen Bindegewebszellen nicht mehr zu unterscheiden.

So wird es erklärlich, weshalb man früher im Bindegewebe nur Kerne ohne Zellen sah. Die Zellen bildeten sich eben erst aus der Fasersubstanz.

Nach Heidemann kann man nun durch längere Saffraninfärbung, ohne die Farbe ganz zu extrahieren, die Reaktion auf erwachende Zellen erkennen, indem die Bindegewebsfaser in ihrem halberwachten Zustande graublau und der Kern intensiv rot sich färbt.

Die Lehre von der Metaplasie der Zellen ist also, nach Heidemann, auf Grund der Schlummerzellentheorie im Sinne Virchow's entschieden. Allerdings stellt in der Krebspathologie die Epithelwucherung die Hauptsache dar, während die Bindegewebsumwandlungen nur eine sekundäre Reaktion bilden. Die neugebildeten Zellen sind wenig widerstandsfähig, gehen bald zugrunde und nur ein Teil wandelt sich in Krebsstroma um.

Das Krebsstroma ist, nach Heidemann, nicht das Produkt einer der Epithelwucherung gleichwertigen, energischen und exzessiven Bindegewebsproliferation, noch ist es das von Krebszellen durchwucherte und dabei intakt stehen gebliebene Bindegewebe der Organe, das sog. „präexistierende Bindegewebe“, sondern es ist aus diesem durch zwei Umbildungsprozesse hervorgegangen. Der Erwachungsprozeß liefert die kleinzellige Infiltration. Durch das Einschlummern der erwachten und z. T. vermehrten Zellen entsteht das Stroma. Diese Umwandlung geschieht infolge eines Reizzustandes des Bindegewebes, ob derselbe durch Parasiten verursacht ist, läßt sich nach Heidemann dahingestellt sein.

Durch Atrophie des Bindegewebes werden Fasern wieder in Zellen umgewandelt.

Nach Heidemann wäre nun die Entstehung des Krebses auf Grund dieser Theorie folgendermaßen zu erklären:

Die Epithelwucherung bei Carcinomen erscheint als eine Wirkung lang anhaltenden Reizes. Das Vordringen der Epithelien in die Lymphwege wird ermöglicht durch eine Atrophie des Bindegewebes, wobei das schlecht genährte Bindegewebe seine Grundsubstanz abbaut und dem vordringenden Epithel Fasern und Zellen als Nahrung überliefert. Das Erwachen ist ein Ausdruck der Atrophie, welcher der lebhaften Epithelwucherung folgt. Nach der Schlummerzellentheorie erfahren überhaupt alle schlecht ernährten, atrophischen Gewebe eine zellige Umbildung.

Die Heidemann'sche Erklärung der Krebsentstehung hat große

Ähnlichkeit mit der von Thiersch<sup>1)</sup> und Franz Boll aufgestellten Theorie, nach welcher eine Schwäche des Bindegewebes bei der Krebsentwicklung als das Primäre anzusehen ist.

Das „Carcinoma medullare“ entsteht nun, nach Heidemann, wenn das erwachte Gewebe von den Epithelien vollständig verbraucht wird. Das „Carcinoma simplex“ bildet sich bei einem teilweisen Verbrauch der erwachten Gewebe und teilweisen Uebergang der erwachten Zellen in Fasern. Der „Scirrhus“ entwickelt sich bei völliger Umbildung der Schlummerzellen und Untergang der Epithelien. Das Bindegewebe beim „Adenom“ jedoch zeichnet sich, nach Heidemann, durch die reguläre Wucherung aus, durch welche das wuchernde Drüsengewebe in die Form von Drüsenkanälen gebracht und am Durchbruch gehindert wird.

Nicht also der Grad der Epithelerkrankung, sondern der Zustand des Bindegewebes ist, nach Heidemann, maßgebend für eine gutartige oder bösartige Wucherung!

Die Schlummerzellentheorie der Greifswalder Schule, welche das stolze Gebäude der Virchow'schen Cellularpathologie umzustürzen drohte, fand einen lebhaften Gegner besonders an Weigert.<sup>2)</sup>

Wir haben schon vorhin erwähnt, daß Grawitz die Intercellularmasse, die Stricker als „lebende Materie“ bezeichnete, mit „Schlummerzellen“ bezeichnete, weil er es nicht wagte, die so fest begründete Cellularpathologie seines Lehrers umzustößen. Aber, wie Weigert hervorhebt, handelt es sich bloß um eine Umschreibung, denn gesehen, sagt Weigert, hat Grawitz diese Schlummerzellen nicht. „Es sind ganz imaginäre Gebilde, die eben der eine Schlummerzellen nennt, der andere unbestimmter als „lebende Materie“, der Dritte vielleicht noch unbestimmter als X bezeichnet.“ Die Grawitz'sche Lehre kann, nach Weigert, in keiner Weise mit dem Satze: „Omnis cellula e cellula“ in Übereinstimmung gebracht werden. Denn in diesem Gesetze bedeutet das Wort cellula nicht eine beliebige, wesenlose Phantasiezelle, sondern eine wirklich nachweisbare Zelle. Hätte Virchow, sagt Weigert, sich mit solchen imaginären Zellen begnügt, so hätte er sich viele Arbeit ersparen können. „Wenn man daher die Bezeichnung „cellula“ in Virchow'schem Sinne nicht zu einem begrifflichen Worte entwerten will, so kann man auch die Grawitz'sche Hypothese absolut nicht mit dem Gesetze „Omnis cellula e cellula“ in Übereinstimmung bringen, und Grawitz hätte besser getan, wie sein Vorgänger Stricker, seinen Bruch mit der Cellularpathologie zu bekennen!“

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, im einzelnen den Nachweis für die Unhaltbarkeit der Grawitz'schen Lehre darzutun. Weigert kommt zu dem Schluß, daß in den Arbeiten von Grawitz und seinem Schüler Vierung auch nicht der kleinste Beweis für die Richtigkeit der Schlummerzellenhypothese erbracht worden sei.

In seiner Erwiderung<sup>3)</sup> verwahrt sich Grawitz noch einmal ausdrücklich dagegen, daß er den fundamentalen Satz: „Omnis cellula e cellula“ habe umstoßen wollen, er habe nur eine Ausnahme von diesem Gesetze nachweisen wollen, damit stoße er noch nicht das ganze Prinzip um, sondern er habe nur unsere Kenntnis vom Zellen-

<sup>1)</sup> Cfr. S. 231.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 29 ff.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1892, Nr. 31 und Virchow's Archiv, Bd. 127.

leben um einen neuen, wichtigen Faktor erweitert, „der sich unseren übrigen wohlbegründeten Kenntnissen wahrscheinlich früher, als es jetzt den Anschein hat, willig einreihen wird“.

Auch Hansemann<sup>1)</sup> bekämpft die Grawitz'sche Hypothese; die Schlußfolgerungen der Grawitz'schen Schule aus den richtig gesehenen Befunden wären willkürlich. Der Irrtum wäre infolge des Studiums der sog. Uebergangsbilder entstanden. Es ist, nach Hansemann, falsch, aus der morphologischen Darstellung Schlüsse auf das Leben der Zelle zu ziehen. Beim Krebsstroma ist, nach Hansemann, nicht immer eine kleinzellige Infiltration vorhanden. Beim Carcinom mit ausgesprochener, zelliger Infiltration gibt es, nach Hansemann, vier verschiedene Zellarten: Bindegewebszellen, Endothelien, Leukocyten und Lymphocyten. Bei Zellvermehrung im Stroma konnte er Mitosen spezifischer Art nachweisen.<sup>2)</sup> Die kleinzellige Infiltration beruht, nach Hansemann, auf einer Emigration von Leukocyten. Die Zellen verschwinden nicht bei der Entwicklung des Gewebes. Die relative Zellarmut älteren Bindegewebes beruht, nach Hansemann, auf der relativen Zunahme der Intercellularsubstanz und der Verkleinerung der zelligen Elemente. Vergrößern sich letztere bei Reizung und schwindet die Intercellularsubstanz, dann werden zahlreiche Kerne sofort sichtbar.

Die Cellularpathologie konnte also durch diese Hypothese nicht verdrängt werden, die Lehre von der Metaplasie der Zellen fand aber auch nicht die allgemeine Anerkennung, sie wurde nur für ein engbegrenztes Gebiet anerkannt.

Von großer Bedeutung war auch die Frage von der Metaplasie der Zellen in bezug auf die Metastasen. Wie wir gesehen haben, hatte Virchow die Metastasen, deren Deutung zu allen Zeiten und bei allen Theorien große Schwierigkeiten bereitete, auf eine Metaplasie der Zellen zurückgeführt (cfr. S. 253 und 490). Jedoch kann diese Erklärung keine allgemein gültige sein, denn, wie wir an einer anderen Stelle schon hervorgehoben haben (cfr. S. 450 ff.), finden wir in den Metastasen oft Zellen, die noch vollständig die Funktion ihres Mutterorgans, aus dem sie unzweifelhaft herkommen, ausüben. Jod und Galle sezernierende Geschwulstzellen findet man oft in Metastasen an Orten, die weit entfernt von den die Stoffe produzierenden Organen liegen. Solche Zellen können nicht an Ort und Stelle durch eine Metaplasie entstehen, sondern müssen vom Primärherde dorthin verschleppt worden sein.

Nichtsdestoweniger hatte die Virchow'sche Erklärung der Metastasen, besonders bei den französischen Forschern, viele Anhänger gefunden.

Die französischen Autoren<sup>3)</sup> waren der Ansicht, daß die Metastasen entweder vom primären Herde aus ihren Ursprung

<sup>1)</sup> Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, Berlin 1893 und Virchow's Archiv, Bd. 133, S. 147.

<sup>2)</sup> Cfr. auch Eberth: Münchener med. Wochenschr., 1892, Nr. 43. Stroebe: Beiträge zur pathol. Anatomie, 1893, Bd. XIV, 1. Beneke: Schmidt's Jahrb., Bd. 242, S. 100 (der die erwachten Kerne für Flügel alter Kerne hielt, künstlich durch Schnitt hervorgerufen).

<sup>3)</sup> Cfr. L. Desfosses (Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie, 1881, p. 364 ff.).

nehmen, oder selbständig durch eine Diathese sich entwickeln. Die Verbreitung findet entweder auf dem Wege der Embolie statt, oder die Epithelzelle ist infiziert und wandelt die Zellen des Gewebes, wo sie hingeraten ist, in epitheloide um! Die Autoren glaubten also, daß die Metastasen durch eine Metaplasie der Zellen an der affizierten Stelle entstehen.

Die französische Schule stützte sich besonders auf die allgemeine Anatomie. Dieser entsprach am besten die Virchow'sche Theorie von der Entstehung des Cancers und seiner Metastasen aus dem Bindegewebe, infolge von Wucherung der fixen Zellen des Bindegewebes, die die Höhlen ausfüllen und die Formen der Krebszellen annehmen.

Aber schon Billroth trat dieser Anschauung entgegen, indem er behauptete, daß jedes Carcinom seine eigenen Metastasen mache, und daß die Metastasen keine aktive Beteiligung der von ihnen befallenen Organe veranlassen.

Ebenso behauptete auch Hauser,<sup>1)</sup> daß die Metastasen nur durch verschleppte Epithelien entstehen; denn stets ist das Epithel vom Bindegewebe scharf getrennt. Die Wucherung der Epithelmassen findet unabhängig vom Bindegewebe statt und wird erkannt durch das massenhafte Auftreten karyokinetischer Figuren in den Epithelien, während diese im Bindegewebe nur spärlich anzutreffen sind. — ein Beweis dafür, daß das Bindegewebe sich nur passiv verhält. Eine ähnliche Beobachtung hat Conrad Zenker<sup>2)</sup> bei den sarkomatösen Metastasen gemacht.

Auch die Metastasen in der Umgebung des Primärherdes, die sog. regionären Metastasen sind scharf vom Bindegewebe getrennt. Ebenso wuchern die Epithelien auch in den Lymphdrüsen selbständig weiter, ein Vorgang, der durch die karyokinetischen Figuren deutlich erkannt werden kann.

Was schon Billroth behauptet hat, daß die Metastasen in bezug auf ihre anatomische Struktur fast immer mit der des Primärherdes identisch sind, ist fast von allen Forschern bestätigt worden. Sekundäre Krebsknoten von einem primären Malpighischen Tumor haben oft die Form von „globes epidermiques“ und die eines Drüsenumors zeigen oft rudimentäre Acini (Fabre-Domergue).<sup>3)</sup> Von Waring<sup>4)</sup> ist sogar der Beweis erbracht worden, daß selbst die chemischen Substanzen in den Metastasen mit denen in dem Primärtumor übereinstimmen, wie er dies bei einem sekundären Leberkrebs, der von einem primären Pankreaskrebs seinen Ausgang nahm, zeigen konnte durch Glycerinextrakte mit Alkoholfällung. Alle diese Befunde sprechen durchaus gegen die Behauptung, daß es sich bei den Metastasen um eine Metaplasie der Zellen handle.

Die Metastasen der Krebsgeschwülste lassen sich überhaupt nicht mit Metastasen anderer Natur vergleichen. Sie haben etwas Eigenartiges an sich!

Es sind krebsige Wucherungen, für welche ein Zusammenhang weder mit den Schleimhautdrüsen noch mit den übrigen epithelialen Wucherungen existiert.

<sup>1)</sup> l. c. S. 245.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 120, 1890.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.

<sup>4)</sup> Journal of Anatomy, 1893, p. 142.



Wir werden späterhin bei der Besprechung der parasitären<sup>1)</sup> auf den fundamentalen Unterschied zwischen einer durch F verursachten Geschwulst (Tuberkulose, Lues, Psorospermose) und der Krebsgeschwulst noch zurückkommen, wir wollen hier erwähnen, daß auch die Metastasen, die durch Parasiten verursacht werden, anders beschaffen sind als die bei Krebsgeschwülsten.

Wie Hauser<sup>1)</sup> hervorhebt, handelt es sich bei den Ingeschwülsten um lokale Gewebswucherungen, hervorgerufen durch den Reiz der Parasiten, bei den echten Geschwülsten um eine Emanzipation der Körperzellen von den natürlichen Wachstums Grenzen, wodurch dieselben selbst parasitären Charakter erlangen. Diese Eigenschaft findet sich aber auch bei nicht parasitären Geschwülsten, z. B. bei den Chondrosarkomen etc.

Es ist ferner ja bekannt, daß alle durch Spaltpilze verursachten Neubildungen histologisch dem Granulationsgewebe analog sind, also aus emigrierten Leukocyten und jungen Bindegewebszellen bestehen, während in den Metastasen der Carcinome sich als wesentliche Elemente die epithelialen Zellen des primären Standortes finden.

Auch Steinhäus<sup>2)</sup> weist auf den Unterschied zwischen den durch Parasiten verursachten Metastasen und den der Krebsmetastasen hin.

Bei ersteren wuchern nicht abgetrennte Stücke weiter, die Parasiten, z. B. die Tuberkelbazillen, reizen das neue Gewebe zur Tuberkelbildung. Beim Krebs sind die Metastasen abgetrennt vom Primärherd. Das neue Gewebe bildet nur das Gerüst, in dem aber entstehen Carcinomzellen in den Metastasen, sondern sind sie dorthin verschleppt.

Wir haben schon an einer anderen Stelle (S. 326) auf das verschiedene Verhalten des Wachstums des Primärtumors und der Metastasen hingewiesen.

Der Primärtumor vereinigt sich mit dem gesunden Gewebe, die Metastasen verhalten sich aber wie Fremdkörper in einem Gewebe, sie infiltrieren das Gewebe nicht.

Wie wir gesehen haben, ist die Neigung, Metastasen zu bilden, nur den bösartigen Geschwülsten eigen. Die Beobachtung Heim's,<sup>3)</sup> daß auch ein einfacher Gallertkropf Metastasen bilden kann, wurde von M. B. Schmidt<sup>4)</sup> als irrig hingestellt. Krebsig gewordene Strumen Metastasen hervorrufen können.

Auf Schwierigkeiten stößt allerdings oft die Bestimmung der Zellarten in den Metastasen: denn auch in diesen unterliegen die Zellen gewissen Veränderungen wie im Primärtumor. Ektodermische Hornung dieser Zellen kommt z. B. nicht nur bei Plattenepithelkrebsen sondern auch bei Zylinderkrebsen unter dem Einfluß von Kalk vor (Weber<sup>5)</sup>). Klein<sup>6)</sup> will sogar eine endotheliale Metastasenbildung bei Krebs beobachtet haben, doch wird dies angezweifelt, denn nirgends haben die verschleppten Krebszellen, die d

<sup>1)</sup> Biolog. Zentr.-Bl., 1895, Bd. 15, Nr. 18-19.

<sup>2)</sup> 8. internat. Congr. für Hygiene und Demographie. Budapest 1896.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 68, 1876. Cfr. auch Langenbeck: Arch. Chir., Bd. 23. Wölfler: ibidem 1883. Howard: Pathol. Transactions.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 149, 1897.

<sup>5)</sup> L.-D. Würzburg 1891.

<sup>6)</sup> Naturforscherversammlung. Frankfurt a. M. 1897. II, 2.







Auch A. Seelig<sup>1)</sup> hat durch sehr sorgfältige Untersuchungen den Beweis erbracht, daß z. B. das Collumcarcinom in continuo auf dem Wege der Lymphbahnen bis ins Corpus vordringt, und zwar auf dem perivaskulären Wege. Selbst bei intakter Schleimhaut sind infolgedessen doch oft schon viele Stellen carcinomatös, da Seelig vielfach mikroskopische Carcinomthromben z. B. in den Ligamenten gefunden hat.

Wie gelangen nun die Krebszellen an und in die Gefäßwand?

Sappey<sup>2)</sup> behauptete, daß die Lymphkapillaren mit den Blutbahnen durch sehr feine Oeffnungen in Verbindung stehen, doch Goldmann bestritt die Angaben Sappey's. Nach seinen Untersuchungen gelangen die Zellen entweder durch Kontaktinfektion oder durch die Vasa vasorum in das Lumen.

Die Bedeutung dieser Gefäße für die Verbreitung des Krebses hatte besonders Plotnikow<sup>3)</sup> untersucht. Bei den Venen nun reichen die Vasa vasorum häufig bis in die Intima hinein und sind oft unter dem Endothel anzutreffen, während sie bei den Arterien nur bis zur Adventitia gelangen.

Die carcinomatöse Venenerkrankung ist also eine endophlebische, während die Arterienerkrankung periarteriitischer Natur ist! Nach Goldmann erfährt der Blutstrom beim Uebergang aus der Kapillarität in die weiten Venen eine Verlangsamung, ja oft sogar einen Stillstand. Die Krebszellen bleiben an der Venenwand liegen, durchwachsen sie und gelangen in den Kreislauf.

Noch auf einen anderen Ausbreitungsweg des Carcinoms, nämlich durch die Drüsenausführungsgänge, machte Goldmann aufmerksam, ein Weg, auf den schon Waldeyer<sup>4)</sup> die Aufmerksamkeit gelenkt hatte.

Nach Goldmann ist dieser Weg sogar ein gewöhnlicher, er ist bloß deshalb bisher nicht ganz gewürdigt und erkannt worden, weil die Ausführungsgänge in der Regel zerstört waren. Doch konnte Goldmann noch durch den Nachweis von elastischen Fasern den Beweis für diesen Ausbreitungsweg erbringen. Carl Ritter<sup>5)</sup> konnte die Goldmann'schen Befunde nur bestätigen. Häufig wurde die Beobachtung gemacht, daß z. B. die Milchgänge den Ausgangspunkt und Verbreitungsweg für das Mammacarcinom bilden (Waldeyer.<sup>6)</sup> Cornil.<sup>7)</sup> Stiles,<sup>8)</sup> Petrick<sup>9)</sup> u. a.). Die Lymphgefäße dieser Kanäle reichen bis an das Epithel heran. Ein Stroma kommt hierbei im Gegensatze zur krebsigen Venenthrombose nicht zustande.

Bei den Lymphdrüsen werden zuerst die Randsinus ergriffen, während die Follikel und die Markstränge frei bleiben. Wenn die

<sup>1)</sup> Pathol.-anat. Untersuchungen über die Ausbreitungswege des Gebärmutterkrebses. I.-D. Straßburg 1894. Gekrönte Preisschrift. (Cfr. auch H. Küttner: Die Verbreitung des Zungencarcinoms durch Lymphgefäße. Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 21, S. 732.)

<sup>2)</sup> Cfr. l. c. S. 514.

<sup>3)</sup> Untersuchungen über die Vasa vasorum. I.-D. Dorpat 1884. (Dasselbst auch die Literatur über dieses Thema!) (Cfr. auch Zahn: Virchow's Archiv, Bd. 115, S. 71.)

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 505.

<sup>5)</sup> Beitr. zur pathol. Anatomie, Bd. 31, 1902, S. 513-35.

<sup>6)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 41, S. 481.

<sup>7)</sup> Robin's Journ., 1865, p. 268.

<sup>8)</sup> Edinb. med. Journ. Juni 1892.

<sup>9)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 37, 1891.

Krebszellen nun in die Blutgefäße eingedrungen sind, werden : durch eine retrograde Strömung in die Venen, in die Follikel und in die Markstränge geführt.

Die Haarbälge werden in der Regel erst sekundär affiziert. Der bindegewebige Haarbalg wird durchbrochen, während die epitheliale Wurzelscheide mit dem Haar zunächst intakt bleibt, bis die Gluthaut durchbrochen wird und das Epithel der Wurzelscheide zugrunde geht. Die Haarwurzel bleibt an ihrer elastischen Wandschicht und an dem zentral gelegenen Haar kenntlich. Das Eindringen der Krebszellen in die Lymph- und Blutgefäße geschieht, nach Goldmann, gleichzeitig. Aber in den Lymphbahnen kommen die Zellen schneller vorwärts wegen der Klappen, durch welche sie bis zur nächsten Lymphdrüse fortbewegt werden.

Bei den Venen genügen schon geringe Druckschwankungen, um Zellen wieder zentrifugalwärts in die feinsten Venenkapillaren treiben und festzukeilen. Das Venennetz wird also ausgeschaltet. Die herdwaise Ausbreitung des Tumors geschieht also, nach den exakten Untersuchungen Goldmann's, hauptsächlich auf Kosten der Venen und nicht der Lymphgefäße! Auch das Tiefenwachstum des Krebses wird durch Venen begünstigt. Bei ausgesprochenem Venen- und Lymphgefäßkrebs sind übrigens, nach den Beobachtungen Goldmann's, Metastasen äußerst selten, ein Umstand, auf den schon Virchow<sup>1)</sup> hingewiesen hatte.

Wir haben schon vorhin erwähnt, daß mancher Befund von Metastasen nur durch die Annahme eines retrograden Transports von Krebszellen, sei es auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen erklärt werden kann.

Die Lehre vom rückläufigen Transport ist zuerst im Jahre 1861 von Recklinghausen<sup>2)</sup> begründet worden. Angeregt zur Aufstellung dieser Hypothese wurde Recklinghausen durch den Befund von Metastasen auf den Herzklappen und eines Venenthrombus im Herzen. Bestätigt wurde diese Theorie durch die Untersuchungen von Arnold,<sup>3)</sup> der bei einem Mammacarcinom als einzige Metastase die krebsige Erkrankung des Sinus longitudinalis vorfand.

Arnold konnte auch experimentell nachweisen, daß z. B. schon bei mäßiger Dyspnoe Druckschwankungen eintreten, die einen rückläufigen Transport hervorrufen. Zu diesem Zwecke injizierte er eine Weizengriesaufschwemmung in die Vena jugularis eines Tieres. Grieskörner liegen nicht frei im Lumen des Gefäßes, sondern haften an der Wand mittelst einer dünnen Fibrinschicht und werden durch die rückläufige Welle um ein Stück weiter zurückgebracht (statische weises Vorrücken!). Es kann aber auch eine auf einmal sich vollziehende Verschleppung von Zellen stattfinden.

Ribbert<sup>4)</sup> jedoch bezweifelte, daß es sich hierbei um einen rückläufigen Venenstrom handle; denn er glaubte beobachtet zu haben

<sup>1)</sup> Cfr. auch Beneke: Schmidt's Jahrb., 1892 und Wölfler: Langenbeck's Archiv, Bd. 29, S. 1 und S. 754.

<sup>2)</sup> Cfr. Ulrich: Ziegler's Beiträge, Bd. 18 (dasselbst auch vollständige Literatur). Cfr. auch Vogel (Schüler Recklinghausen's): Virchow's Archiv, Bd. 125, S. 49. Thormahlen (Schüler von Orth): Ueber sekundären Lungenkrebs. I.-D. Göttingen 1885.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 124, 1891.

<sup>4)</sup> Zentr.-Bl. f. Pathologie, 1897. Bd. 8.

daß corpuskuläre Elemente mit jedem Pulsschlage eine kleine Strecke weit zurückgetrieben werden. Ernst<sup>1)</sup> jedoch stellte sich vollkommen auf die Seite Arnold's, und die Behauptungen dieser beiden Forscher wurden auch durch eine Beobachtung von Grünbaum<sup>2)</sup> unterstützt. Dieser Autor fand Metastasen in der Vena pulmonalis, die von einem carcinomatös erkrankten, aber nicht ulcerierten Ovarium ausgingen. Dieser Prozeß ist nur dadurch zu erklären, daß Zellen aus der Vena cava inf. durch das Atrium dextr. mittelst rückläufigen Transports in die Vena pulmonalis verschleppt wurden.

Auch bei der Verbreitung der Krebszellen auf dem Lymphgefäßwege sind einzelne Metastasen, nach Arnold, nur durch solchen rückläufigen Transport zu erklären. Bei einem Mammacarcinom fand er eine krebsige Erkrankung der Hals- und Bronchiallymphdrüsen vor. Von letzteren liefen Krebsstränge nach der Pleura pulmonalis beider Lungen. Diese Metastasen können nur durch einen rückläufigen Transport zustande gekommen sein.

Dieselbe Erklärung für das Vorkommen von Pleurametastasen bei primärem Lungenkrebs gab auch F. Siegert.<sup>3)</sup> Die krebsige Entartung der Lymphbahnen entsteht, nach Siegert, durch eine retrograde Lymphströmung, infolge von Verlegung der Lymphknoten des Hilus durch krebsige Infiltration. Die Pleuralymphgefäße anastomosieren mit denen der Lunge.

Dieselbe Anschauung vertritt auch Vierth.<sup>4)</sup> Ebenso verteidigt auch A. L. Dupraz<sup>5)</sup> auf Grund seiner exakten, histologischen Untersuchungen über den Magenkrebs die Lehre von dem Zustandekommen von Metastasen mittelst rückläufigen Transports in den Lymphbahnen.

Nach den Untersuchungen dieses Autors dringen die Epithelien in die Submucosa ein und vermehren sich dort sehr schnell. Von hier aus steigen sie auf aufsteigender, retrograder Bahn nach der Schleimhaut zurück, wo sie sekundäre Knoten bilden, die sich beim weiteren Wachstum mit dem primären Herd vereinigen. Die erweiterten Lymphbahnen der Mucosa begünstigen das Vordringen der Neubildung von unten nach oben. Zirkulationsstörungen in den Lymphbahnen sprechen, nach Dupraz, zugunsten der Hypothese einer Umkehrung des Lymphstroms nach Ausbreitung in der Submucosa. Die Lehre Recklinghausen's von dem Zustandekommen von Metastasen mittelst retrograden Transports von Geschwulstzellen, sei es auf dem Venen- oder Lymphgefäßwege, ist also durch viele einwandfreie Beobachtungen erwiesen und durch die Angriffe Ribbert's nicht erschüttert worden.

Es fragt sich ferner, in welchem Stadium werden die Krebszellen verschleppt, und unter welchen Bedingungen bleiben dieselben haften und entwickeln sich zu Metastasen?

Nach Fabre-Domergue<sup>6)</sup> nun können nur die jungen Zellen, die mit ihren Nachbarzellen noch nicht fest verbunden sind, ver-

<sup>1)</sup> Ueber rückläufigen Transport von Geschwulstteilen in Herz- und Lebervenen: Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898, p. 69.

<sup>2)</sup> Przegląd lekarski, 1893, Nr. 27/28.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 134, 1893, S. 287.

<sup>4)</sup> Ziegler's Beitr., Bd. 18, S. 515.

<sup>5)</sup> Contribution à l'étude anatomo-pathologique du Carcinome de l'estomac. I.-D. Genève 1891. (Von der Genfer med. Fakultät preisgekrönte Arbeit.)

<sup>6)</sup> l. c. S. 376.

schleppt werden. Fabre-Domergue hat diese jungen Zellen in einer Drüse (sekundärer Infekt!) bei einem primären Zungenkrebs genau untersuchen können und in ihnen die epithelioide Zelle der älteren Autoren erkannt. Sie haben große Aehnlichkeit mit den Lymphzellen.

R. Beneke<sup>1)</sup> suchte nun zu erforschen, unter welchen Bedingungen die verschleppten Krebszellen haften und Metastasen sich entwickeln. Nach der Ansicht dieses Forschers wachsen die Geschwulstelemente metastasiert nicht so ohne weiteres sondern finden Hemmungen — altruistische Beziehungen — z. B. zum Bindegewebe. Ein in eine seröse Höhle metastasiertes Oberflächenepithel überwächst nicht einfach die ganze Höhle, wie man zunächst erwarten sollte, sondern es entstehen regelmäßig Knotenbildungen als Ausdruck des die freie Entfaltung hemmenden Eingreifens der von der Serosa neugebildeten Stromaelemente!

Da, wo Metastasen sich frei entwickeln, ohne auf Bindegewebe aufzusitzen, bilden sie Cystenformen, im Blute aber Blasen.

Dieser Vorgang beruht auf dem Gesetze, daß die Oberflächenepithelien nach zwei Dimensionen wachsen, um Platten und nicht Ballen zu bilden. Die Epithelzellen stehen im festen Verbande zu einander und dulden nicht das Heraustreten einer Zelle.

Goldmann hatte nachgewiesen, daß das Carcinom schon sehr frühzeitig in die Blutbahn einbricht, und er hatte keine Erklärung dafür gefunden, weshalb nicht jedesmal nun allgemeine Carcinose entsteht.

Petersen<sup>2)</sup> glaubt den Grund für das Ausbleiben einer derartigen allgemeinen Carcinose in dem Umstand zu finden, daß der Boden zur Weiterentwicklung der Zellen nicht geeignet sei und erst durch untergegangene Carcinomzellen gedüngt sein müsse.

Petersen beobachtete selbst zwei dem Untergange geweihte metastatische Carcinomalveolen bei einem primären Skrotalkrebs und er ist der Ansicht, daß die Carcinomzellen, die dem höher differenzierten Epithel entstammen, an ihren Nährboden höhere Ansprüche stellen und nur dort haften, wo der Lymphstrom gleichsam durch die Epitheltoxine getränkt ist. Die aus dem anspruchslosen Bindegewebe hervorgehenden Sarkomzellen dagegen haften überall, wohin der Blutstrom sie schwemmt. Daß nicht alle verschleppten Tumorzellen sich zu Metastasen entwickeln, konnte auch M. B. Schmidt<sup>3)</sup> beobachten, der bei Lungenmetastasen, ausgehend von einem Magencarcinom, vielfach regressive Prozesse konstatieren konnte. In einem Falle waren als Residuen der alten Krebszellenembolien nur zahlreiche Thromben ohne Epitheleinschlüsse vorhanden.

Als Resultat aller dieser Untersuchungen können wir also das Faktum ansehen, daß die Krebszelle eine biologische veränderte Epithelzelle ist. Wodurch nun diese Aenderung des Charakters der Epithelzelle bedingt sein könnte, soll uns in dem nächsten Abschnitt beschäftigen.

<sup>1)</sup> Ueber freies Wachstum metastatischer Geschwulstelemente in serösen Höhlen (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 64, 1899, S. 237).

<sup>2)</sup> Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 34, 1902, S. 682—702.

<sup>3)</sup> Ueber Krebszellenembolien in den Lungenarterien. (Verhandlungen der Deutschen Naturforscher, 1898, p. 11.)

VII.

## Die parasitären Theorien.

---



## **meine Betrachtungen über die parasitäre Aetiologie des Krebses.**

**Kontagiosität des Cancers. Direkte und indirekte Ueber-  
erkeit. Die Kontaktinfektion. Cancer à deux. Unfrei-  
e Experimente (Impfmetastasen!). Systematische Impf-  
imente. Geschichtliche Uebersicht über die bisherigen  
mentellen Untersuchungen. Kritische Würdigung der  
Experimente. Foulerton's Vitaltheorie.**

Wir haben im Laufe dieser Abhandlung gesehen, daß das Haupt-  
ben aller Krebsforscher zunächst darauf gerichtet war, den  
histologisch und histogenetisch zu ergründen, wir haben ferner  
n, daß das Resultat aller dieser Bemühungen die Erkenntnis  
daß es sich beim Carcinom um eine epitheliale Neubildung  
, und daß die Krebszelle eine biologisch veränderte Epithel-  
arstelle.

ber, wodurch diese Epithelzelle biologisch verändert wird, dar-  
aben alle erörterten Theorien eine genügende Erklärung nicht  
können. Die bisherigen Theorien suchten das ätiologische  
t teils in histologischen (Thiersch), teils in entwicklungs-  
htlichen Vorgängen (Cohnheim, Boll).

ber trotz der aufgewandten Mühe konnte man eine allgemein-  
Erklärung für das plötzliche, schrankenlose Wuchern der  
lialzellen nicht finden.

an stand diesem Problem ratlos gegenüber. Als aber die Er-  
schaften der Bakteriologie das Dunkel so vieler bis dahin  
isch rätselhafter Krankheiten aufklärten, da griff man auch  
sem Hilfsmittel, um die eigentliche Natur der Krebskrankheit  
ennen.

an hatte Gründe genug, auch den Krebs zu den Krankheiten zu  
n, die einer parasitären Ursache ihre Entstehung verdanken.  
nächst waren es klinische Beobachtungen allgemeiner  
die Veranlassungen gaben, den Cancer als eine kontagiöse  
heit anzusehen.

Wir haben gesehen, daß schon die alten Autoren den Krebs für  
kend hielten, sobald er ulceriert wäre. Als das infizierende

Agens	„Vapor“ an, der aus den :
fallenes	
In	h. Zac
auch b	Knabe
Mutter	plus <sup>3)</sup>
Fälle v	es Krel
Im	man
stecken	haben
welche	dieser
tagiosi	verw
auf die	r <sup>4)</sup> u
bericht	rebas
starben wären.	

Bierchen,<sup>9)</sup> da  
an Mammacarcinom  
Gaumenkrebs erkr  
Krebs nur dann  
Oberhaut defekte  
stemtheorie war m

den Krebs für eine äußerst ansteckende Krank

Auch Lebert<sup>5)</sup> vertrat die Ansicht von  
Cancers und wurde darin bestärkt durch d  
Fötus, dessen Mutter an Carcinoma peritonei gestorben war,  
dessen Bauchfell selbst mit grauen, gelatinösen Massen bedeckt  
die Lebert zwar nicht genauer untersucht hatte, aber doch  
krebsig hielt.

Eine ähnliche Beobachtung aus der ersten Epoche der Cellu  
pathologie, nämlich die Mitteilung von Friedreich,<sup>9)</sup> die wir s  
wiederholt zu besprechen Gelegenheit hatten,<sup>10)</sup> wurde ebenfalls  
vielen Autoren zu dieser Zeit als Beweis für die Infektiosität  
Cancers angeführt.

Die Ansicht von der Uebertragbarkeit des Krebses, se  
indirekt durch Gebrauchsgegenstände, die mit Krebsmaterial  
unreinigt waren, oder direkt von Mensch auf Mensch, ist auch  
der jüngsten Zeit von vielen Autoren vertreten worden. Man l  
sogar die Wohnung, in der ein Krebskranker gewohnt hat, oder  
starben war, für infiziert und verlangte die Desinfektion der Räu  
Sagt doch z. B. Gueillot<sup>11)</sup>: „Une maison. où un cancéreux a  
combé, est contaminée et doit être désinfectée.“

Ueber eine größere Zahl von derartigen Beobachtungen von  
direkter Uebertragung des Krebses berichtete besonders R. Bud

<sup>1)</sup> Cfr. l. c. S. 49 (Prax. Med. admirand, Lib. I, Observ. 124).

<sup>2)</sup> Cfr. l. c. S. 48 (Observat. Med., Lib. IV. cap. 8).

<sup>3)</sup> Cfr. O. Gueillot: La Contagion du Cancer: Gaz. des hôp., Nr. 129.

<sup>4)</sup> Cfr. l. c. S. 72.

<sup>5)</sup> Cfr. l. c. S. 76.

<sup>6)</sup> Cfr. Graf: Ueber das Carcinom etc. Arch. f. klin. Chir., Bd. 50, p.  
Cfr. auch S. 77

<sup>7)</sup> Conspectus Chirurgiae. Halle 1731. p. 308.

<sup>8)</sup> l. c. S. 135. p. 590.

<sup>9)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 36. p. 465.

<sup>10)</sup> Cfr. S. 254 und 347.

<sup>11)</sup> La question du Cancer: Union méd. du Nord Est, 15. 2. 1891.

<sup>12)</sup> Is cancer contagious? (Lancet 1887. p. 1091.)



Dieser Autor will beobachtet haben, daß Männer an Krebs der Unterlippe erkrankten, die Pfeifen von anderen mit Lippenkrebs behafteten Personen benutzt hätten, auch soll eine Wärterin, die die Verbandstoffe von Krebskranken gewaschen hätte, sich infiziert haben, ferner will derselbe Autor die Wahrnehmung gemacht haben, daß fünf Aerzte auf diese Weise infiziert worden wären.

Allerdings hatte man, fußend auf den Fortschritten, die man in neuerer Zeit in bezug auf das Wesen der Infektionskrankheiten und die Art ihrer Uebertragung gemacht hatte, angenommen, daß der Krebs nicht, wie die älteren Autoren meinten, durch seinen Vapor ansteckend wirke, sondern daß der Krankheitserreger des Krebses hauptsächlich durch Kontaktinfektion wirke.

Man stützte sich bei dieser Theorie auch hauptsächlich auf die Beobachtung, daß häufig Personen, die in innigem Verkehr mit krebserkrankten Individuen stehen, gleichfalls an Krebs erkrankten. Diese Erscheinung wollte man oft bei Ehegatten, von denen der eine Teil krebserkrank war, beobachtet haben. Man bezeichnete diese Art von Krebserkrankung als Cancer à deux.

Abgesehen von vereinzelt Beobachtungen aus der älteren Literatur, hat zuerst Hall<sup>1)</sup> eine größere Zahl (8 Fälle!) derartiger Fälle, wo ein Gatte den anderen mit Krebs infiziert haben soll, veröffentlicht. Dann hat Trosh<sup>2)</sup> eine größere Zahl von Beobachtungen aus der Literatur zusammengestellt, und Martin<sup>3)</sup> hat siebenmal eine derartige Ansteckung beobachtet.

In den meisten Fällen handelte es sich um eine Erkrankung des Mannes an Peniscarcinom, wenn die Frau an einer carcinomatösen Affektion des Genitaltrakts litt.

Krebs des Ovariums bei einer Frau und Darmkrebs beim Gatten, und Speiseröhrenkrebs bei beiden Ehegatten beobachtete Radestock,<sup>4)</sup> der sich diese Art von Cancer à deux nur durch direkte Uebertragbarkeit erklären kann. Außer vielen anderen Autoren (z. B. Serkowski und Maybaum<sup>5)</sup>), vertrat besonders Behla<sup>6)</sup> den Standpunkt von der Infektiosität und der direkten Uebertragbarkeit des Krebses auf andere Personen.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die gesamte Kasuistik auf diesem Gebiete anzuführen. Besonders in den Schriften von Behla finden wir eine große Zahl derartiger Fälle von Cancer à deux genauer beschrieben. Einen Fall von Uebertragung eines Krebses von einem Hunde auf seinen Herrn, der ihn pflegte und  $\frac{1}{2}$  Jahr später selbst am Gallenblasenkrebs erkrankte, hat Clemm<sup>7)</sup> veröffentlicht.

Eine kritische Würdigung der angeführten Fälle behalten wir uns für späterhin vor. Hier handelt es sich bloß um eine allgemeine

<sup>1)</sup> Medical News. Oct. 1885.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Frage über die Uebertragbarkeit des Krebses. I.-D. Heidelberg 1887. Cfr. auch die Kasuistik im Aprilheft des „The Practitioner“, 1899.

<sup>3)</sup> Boston. Journal. 20. Aug. 1894.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 22.

<sup>5)</sup> Deutsche Mediz. Zeitung. 15. Sept. 1894.

<sup>6)</sup> Cfr. über die verschiedenen Arbeiten auf diesem Gebiete die angeführten Schriften des Autors in seiner: „Carcinomliteratur“, Berlin 1901 (259 S. 8°); enthält die Titel von etwa 5500 Publikationen über Krebs seit dem Jahr 1875. Cfr. auch Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 26.

<sup>7)</sup> Die medizinische Woche, 1901, 39.





des Scheidenepithels mit den Epithelnestern des Krebsgewebes war jedoch nicht nachweisbar. Der Bau des rezidivierenden Carcinoms war jedoch derselbe wie der des primären Uteruskrebses. Weil konnte sich dies Rezidiv nur dadurch erklären, daß während der Operation eine Verletzung der Scheide durch Kugelzangen und Ueberimpfung von Krebsmaterial in gesundes Gewebe stattgefunden haben müsse.

Auch Niebergall<sup>1)</sup> berichtete über eine ähnliche Beobachtung. Nach der Exstirpation des carcinomatösen Uterus entwickelte sich 14 Monate später am Introitus ein Rezidiv, das deutlich den Bau eines Drüsenkrebsses zeigte. Auch hier kann es sich nur um ein Impfrezidiv handeln.

Schon diese unbeabsichtigten Experimente zeigten, daß der Krebs übertragbar sei.

Es handelte sich nunmehr darum, nachzuweisen: Unter welchen Bedingungen ist der Krebs übertragbar, und welcher Natur ist das überimpfbare Agens?

Die Lösung dieser beiden Fragen beschäftigt zurzeit die Krebsforscher aller Länder. Wäre dies Problem gelöst, dann würde auch die bisher ungelöste Frage von der Aetiologie des Krebses beantwortet werden können.

Die Pathologie des Krebses würde unserem Verständnis näher gebracht und für die Therapie würden sich vielleicht neue und aussichtsreiche Wege zeigen.

Man hatte eine ganze Reihe von Krankheiten, deren Wesen bis dahin unbekannt war, auf dem Wege des Experiments genauer erforschen können.

Allerdings hatte man bei den Infektionskrankheiten immer zuerst den Erreger zu finden sich bemüht, und erst dann durch weitere Impfungen die Natur dieses Lebewesens zu erforschen gesucht.

Aber, da man beim Krebs den eigentlichen Erreger nicht kannte, bemühte man sich zunächst auf experimentellem Wege durch Impfungen mit Krebsmasse überhaupt den Nachweis zu erbringen, daß auch der Krebs zu den überimpfbaren Krankheiten gehöre, und erst dann suchte man nach dem eigentlichen Krebserreger.

Wir müssen nun bei der Erörterung der methodisch ausgeführten Experimente zwei große Zeitepochen voneinander trennen, nämlich solche Experimente, die in der vorantiseptischen Zeit ausgeführt wurden, und solche, welche in neuerer Zeit auf antiseptischer resp. aseptischer Grundlage vorgenommen wurden.

Es ist uns kein sicherer Beweis dafür erbracht, daß man schon im Altertum, als noch die Theorie von der „Atra bilis“ das Krebsproblem beherrschte, ein derartiges Impfexperiment von Mensch auf Tier oder von Tier auf Tier vorgenommen hätte.

Erst zur Zeit der Lymphtheorie finden wir den hervorragenden Krebsforscher Peyrilhe als ersten mit dieser Aufgabe sich beschäftigend. Wie wir gesehen haben (cfr. S. 65), ist dieses Experiment, Krebsflüssigkeit in die Wunde eines Hundes einzubringen, um wieder Krebstumoren zu erzeugen, mißglückt.

Aus dieser Periode stammen auch noch die Experimente von

<sup>1)</sup> Archiv f. Gynäkol., Bd. 52, p. 491. Cfr. auch E. Kaufmann: Adenoma malignum und Bemerkungen über Impfmestastasen in der Vagina: Virchow's Archiv, Bd. 154, p. 1. Pfannenstiel: Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol. (daselbst auch Literaturangaben), Bd. 28, Heft 2.

**Dupuytren** (cfr. S. 93) (Uebertragungsversuche von Mensch auf Tier) und **Alibert** und **Biect** (cfr. S. 101 und 169 Anm.), die sich und ihren Schülern Krebsjauche einimpften — jedoch alle mit negativem Erfolge.

Das erste mit Erfolg ausgeführte Experiment der Uebertragung von Krebs auf Tier gelang, wie wir gesehen haben (cfr. S. 168), dem genialen **Langenbeck**.

Obwohl noch der Blastemtheorie huldigend, hat **Langenbeck** im Gegensatze zu den bisherigen Experimentatoren nicht fauligen, sondern instinktmäßig frischen Krebsstoff in die Arteria femoralis eines Hundes eingespritzt, und Krebsknoten in der Lunge hervorrufen können.

Wir haben an derselben Stelle auch schon die Experimente von **Follin**, **Lebert** und **Velpeau** (cfr. S. 169) erwähnt, die gleichfalls ein positives Ergebnis gehabt haben, wir haben auch auf die Schlußfolgerungen hingewiesen, die die Krebsforscher damals aus diesen gelungenen Experimenten gezogen haben.

Als **Virchow's** Cellularpathologie auf die Krebspathologie ihren befruchtenden Einfluß geltend machte, bemühte man sich auch zu dieser Zeit die Krebsfrage auf experimentellem Wege zu lösen.

Ebenso wie die Autoren früherer Zeitepochen experimentierten zur Zeit der cellularpathologischen Strömung besonders **O. Weber**,<sup>1)</sup> **Billroth**<sup>2)</sup> und **Goujon**.<sup>3)</sup> Aber alle diese Experimente entbehrten der wissenschaftlichen Grundlage und beruhten nur auf grober Empirie.

**Weber** injizierte Markschwammmasse in die Vene eines Hundes und will einen Markschwamm an der Injektionsstelle hervorgerufen haben.

**Billroth** hingegen konnte bei neun Impfungen von Geschwulstteilen des Menschen in die Blutbahn des Hundes nur ein einziges Mal in der Lunge des Tieres einige graue aus Bindegewebsfasern bestehende Knötchen nachweisen, deren krebsige Natur **Billroth** aber selbst anzweifelte.

**Goujon** injizierte weißen Ratten Encephaloidmasse unter die Haut. Zwei Monate später fand er am Sternum des Tieres einen mandelgroßen Tumor, dessen mikroskopische Untersuchung Epithelzellen mit mehreren Kernen und Fetttropfchen aufwies. **Goujon** hielt diesen Tumor für ein Carcinom. Auch in zwei anderen Fällen will **Goujon** positive Ergebnisse durch Ueberimpfungen erzielt haben.

Es würde zu weit führen, nun alle die Experimente aus dieser Zeit anzuführen, die ergebnislos verliefen,<sup>4)</sup> wir wollen hier nur die Experimente erwähnen, die **E. Lang**<sup>5)</sup> auf der Basis der **Virchow-**

<sup>1)</sup> Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen, 1859, p. 289.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr., 1867, 72.

<sup>3)</sup> Études sur quelques points de physiologie et d'Anatomie pathol. Thèse Paris 1866. Cfr. auch Journ. de l'Anat. et de la physiol., 1867, Nr. 3.

<sup>4)</sup> Cfr. Doutrelepoint: Versuche über die Uebertragung der Carcinome von Tier auf Tier (**Virchow's** Archiv, Bd. 45, 1869, S. 501). **Schottelius**: Mitteilungen aus dem Pathol. Institut zu Marburg, 1881. **Senger**: Berliner klin. Wochenschr., 1888, 25 u. a.

<sup>5)</sup> Die Aetiologie von bösartigen Geschwülsten (Wiener med. Presse, 1879, S. 509).









tragen. Mit allen Vorsichtsmaßregeln stellte er diese Experimente an: Er operierte aseptisch, befreite die exstirpierten Stücke von Fett und benutzte für seine Impfungen große Stücke, die er in sterilisiertem Wasser theils subkutan, theils intraperitoneal bei den Versuchstieren injizierte. Nach 2—3 Monaten will Bosc im Netz der getödteten Tiere typische, carcinomatöse Tumoren beobachtet haben. Ja, er will sogar dann von diesen Tumoren Ueberimpfungen wiederum bis zur dritten Generation derselben Tierspezies mit Erfolg ausgeführt haben.<sup>1)</sup>

Aber diesen wenigen, doch immerhin zweifelhaften Erfolgen, steht eine Menge Mißerfolge gegenüber, die, ebenso wie in der vorantiseptischen Zeit, auch in der aseptischen Aera zu verzeichnen sind. Ich erinnere hier nur an die Untersuchungen von Duplay,<sup>2)</sup> (Geißler<sup>3)</sup> u. a.

Die Uebertragung des Carcinoms vom Menschen auf das Tier ist also als gescheitert zu betrachten.

Man hatte aber, wie wir schon vorhin auseinandergesetzt haben, die Beobachtung gemacht, daß Autoinokulationen beim Menschen vorkommen. Man suchte nun in einzelnen Fällen, die keine Aussicht auf Heilung boten, dieses Experiment am krebskranken Individuum selbst auszuführen.

Solche in keiner Weise zu rechtfertigende Versuche am Menschen liegen in der Tat vor, und zwar mit positivem Erfolge.

E. Hahn<sup>4)</sup> versuchte durch Transplantation gesunder Haut bei einer Frau mit inoperablem Mammacarcinom, die Beschwerden der Patientin zu lindern, — die exstirpierte, carcinomatöse Haut verpflanzte er allerdings auf die neugeschaffenen Wundflächen, und er war nun sehr erstaunt, zu beobachten, wie nach sechs Wochen an dieser Stelle die Knötchen weiter wuchsen, eine krebsige Struktur zeigten und in das gesunde Gewebe hineinwucherten.

Allerdings zeigte die mikroskopische Untersuchung der Knötchen keine Krebsalveolen, auch keine Kernteilungsfiguren, und es ist auch in diesem Falle sehr fraglich, ob es sich um ein echtes Carcinom gehandelt hat, aber das Wachstum der Knötchen war unbestreitbar.

Wenige Jahre später, berichtete Cornil in der Pariser Akademie der Wissenschaften<sup>5)</sup> unter lebhaftem Proteste vieler Mitglieder von zwei ähnlichen Versuchen am Menschen mit positivem Erfolge seitens eines anonymen Chirurgen.

Aber auch diese Experimente wurden als maßgebend nicht anerkannt und nur als eine Transplantation von Krebsgewebe auf dasselbe Individuum angesehen.

Jedenfalls lehrten diese Versuche, daß eine Uebertragung des Krebses — sei es auch nur in Form einer Transplantation — nur von einem Individuum auf das andere derselben Gattung möglich ist.

erschien auch das von uns schon häufig zitierte Werk von Fabre-Domergue — einem Gegner der Parasitentheorie —, gleichfalls mit großartiger Ausstattung, wie es bei derartigen wissenschaftlichen Monographien selten vorkommt! (Cfr. auch l. c. S. 376.)

<sup>1)</sup> Cfr. Presse méd. Paris 1898, p. 213.

<sup>2)</sup> Pariser Akademie der Wissensch. 15. Febr. 1892.

<sup>3)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 46, Heft 3.

<sup>4)</sup> Berliner klinische Wochenschrift, 1888, 21. Cfr. auch die Rechtfertigung dieses Experiments von H. Frank (Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 933).

<sup>5)</sup> 24. Juni 1891 (Bulet. de l'Acad. de Méd., 1891, 25). Cfr. auch Zentralbl. f. allg. Pathol., 1892, Bd. III, p. 164.

Von diesem Gesichtspunkte aus suchte man nun weitere experimentelle Forschungen vorzunehmen.

Da es ausgeschlossen war, weitere Experimente am Menschen selbst vorzunehmen, versuchte man Krebsgeschwülste, die sich zufällig spontan bei Tieren entwickelten, — und wie wir noch später sehen werden, erkrankten auch Tiere ziemlich häufig an malignen Geschwülsten — auf ein Tier derselben Spezies zu übertragen.

Einer der ersten Experimentatoren nach dieser Richtung hin, war Novinsky,<sup>1)</sup> der behauptete, ein Carcinom der Nase von einem Hund auf 42 andere Hunde übertragen, und zweimal ein positives Resultat erzielt zu haben. Doch waren die histologischen Untersuchungen der erzeugten Tumoren so wenig überzeugend für die Krebsnatur derselben, daß die Kritik diese Impfungen als wenig beweisend ansah.

Genauere histologische Détails der durch Impfung von Hund auf Hund erzeugten Tumoren gab dann Wehr,<sup>2)</sup> der histologisch nachwies, daß es sich um eine carcinomatöse Neubildung handle. Allein, die experimentell hervorgerufenen Tumoren bildeten sich bald wieder zurück, und so wurde es auch hier fraglich, ob es sich um echte Carcinome gehandelt hat.

Mehr Beachtung fanden aber die experimentellen Untersuchungen von Hanau<sup>3)</sup> über die Uebertragbarkeit des Krebses von einem Tiere auf ein anderes derselben Spezies.

Von dem bei einer Ratte spontan aufgetretenen Vulvacarcinom, mit krebzig infiltrierten Lymphdrüsen, impfte Hanau Gewebsteile in das Skrotum zweier männlichen Ratten ein. Mikroskopisch handelte es sich um ein verhorntes Plattenepithelcarcinom. Nach sechs Wochen starben die infizierten Ratten, und Hanau fand bei der Sektion pfefferkorngroße Geschwulstknötchen am Vas deferens und eine allgemeine Carcinose des Peritoneums.

Durch Abimpfung von dem geimpften Tiere auf ein anderes konnte Hanau wiederum eine Carcinose des Bauchfelles hervorrufen.

Allein Hanau ist selbst sehr vorsichtig bei den Schlußfolgerungen aus diesen gelungenen Experimenten und hält sie nicht als beweisend für den parasitären Ursprung des Krebses. Es handle sich, nach seiner Ansicht, nur um die Uebertragung lebender Geschwulstzellen!<sup>4)</sup>

Dieselben Versuche wiederholten dann Duplaix und Cazin.<sup>5)</sup> Unter 120 Versuchen glückte es diesen Forschern nur einmal ein Carcinom der Vulva einer Hündin auf den Penis eines Hundes zu übertragen. Der Impftumor zeigte zwar einen epithelialen Bau, doch zweifelten die Autoren selbst an dem Krebscharakter des experimentell erzeugten Tumors.

<sup>1)</sup> Zentralbl. für die med. Wissensch., 1876.

<sup>2)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 39, p. 226. (Cfr. auch Verh. der deutschen Gesellschaft, f. Chirurgie, 1888, Bd. I, S. 52.)

<sup>3)</sup> Langenbeck's Archiv, Bd. 39, S. 678. Fortschritte der Medizin, 1889, Bd. VII, Nr. 9.

<sup>4)</sup> Wir haben schon an einer anderen Stelle (cfr. S. 394) auf die Wichtigkeit dieser experimentellen Versuche Hanau's für die Untersuchung des Beginns und Wachstums des Carcinoms hingewiesen. Aus Hanau's Laboratorium stammen auch die diesbezüglichen Untersuchungen Jenny's (cfr. S. 399).

<sup>5)</sup> Recherches sur la nature parasit. du Cancer (Congrès intern. d'Hygiène, Londres 1891, Sem. méd., 1891, p. 349). — Des greffes cancéreuses (Comptes Acad. des Sc., Febr. 1892). — Contagion et inoculabilité du Cancer (Sem. méd., 1892, p. 329).

Glücklicher in der Übertragung von einem Carcinom des Tieres auf ein anderes derselben Spezies, war H. Morau.<sup>1)</sup>

Von einem Zylinderepithelcarcinom, das er zufällig (im Jahre 1888) in der Achselhöhle einer Maus beobachtete, injizierte er Stücke, die in steriler Kochsalzlösung verrieben waren, zehn Mäusen aus verschiedenen Würfen subkutan in die Achselhöhle. Bei acht Mäusen konnte er vier Wochen nach der Impfung an der Impfstelle Knötchen bis Haselnußgröße beobachten. Die auf diese Weise erzeugten Geschwülste gab er nun mit Kleie und Brot verrieben einem Mäusepaar zu fressen (Mai 1889).

Im Januar 1890 fand Morau in der Achselhöhle des Männchen einen linsengroßen Tumor und in der Vulva des Weibchen multiple Tumoren, die sich histologisch als Zylinderzellencarcinome erwiesen.

Fortgesetzte Impfungen bis zur 17. Generation waren stets mit Erfolg gekrönt, und zwar stellte sich hierbei die bemerkenswerte Tatsache heraus, daß bei den Tieren, die von infizierten Eltern abstammten, die Tumoren größer wurden, als bei den von gesunden Eltern abstammenden. Das hereditäre Moment spielt also, nach Morau, auch eine Rolle! Während der Schwangerschaft blieben die Tumoren stationär. — eine Beobachtung, die den Chirurgen auch beim Menschen bekannt war. — Nach dem Wurf jedoch fand ein bedeutendes Wachstum der Tumoren statt. Auf Ratten ließen sich die Tumoren nicht übertragen.

Hauser jedoch betrachtet auch diese positiven Ergebnisse nur als eine Transplantation von Geschwulstzellen.

In jüngster Zeit haben nun dieselben Experimente (C. O. Jensen<sup>2)</sup> und L. Michaelis<sup>3)</sup> mit Erfolg wiederholt.

Dem ersten Forscher gelang es von einem spontanen Adenocarcinom bei einer weißen Maus Stücke in physiologischer Kochsalzlösung verrieben und subkutan injiziert mit Erfolg durch acht Generationen zu verimpfen, und nach einigen Monaten Tumoren bei den Mäusen zu erzeugen, die Jensen als Carcinome ansprach.

Wurde jedoch die Krebsmasse mit Kieselgur fein zerrieben, dann blieb die Impfung ohne Erfolg. (Zerstörung der Krebszellen?)

Auch Michaelis konnte experimentell unter diesen Bedingungen Tumoren hervorrufen, die ihm aber nur bei Mäusen von derselben Farbe gelangen (ein Tumor von einer weißen Maus ließ sich z. B. nicht auf eine graue übertragen).

Aber Michaelis hält diese experimentell erzeugten Tumoren nicht für echte Carcinome, da sie kein infiltrierendes Wachstum zeigten. Die pathologischen Anatomen erklärten diese Geschwülste teils für Endotheliome, teils für Sarkome, teils für Granulationsgeschwülste.

Die Untersuchungen über diese experimentell erzeugten Tumoren sind zurzeit noch nicht abgeschlossen und werden eifrig fortgesetzt. So haben auch in allerjüngster Zeit Ehrlich und Apolant<sup>4)</sup> die-

<sup>1)</sup> Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1894, p. 677. (Cfr. auch Revue Scientif., 12.1. 1895, p. 39 und Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1891, 9. Ser., III, 289, 801 und 13. 6. 1896.

<sup>2)</sup> Hospitalstidende, 1902, Nr. 19.

<sup>3)</sup> Cfr. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1700 und 1905, S. 1130.

<sup>4)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 28.





Bei der Metastasenbildung, wie auch bei den Uebertragungsversuchen muß also der Nährboden präpariert sein, falls die Krebszelle haften soll!

Was beweisen nun die oben geschilderten, gelungenen Experimente für die Aetiologie des Krebses?

Wie wir schon hervorgehoben haben, spricht sich einer der erfolgreichsten Experimentatoren, nämlich Hanau selbst, sehr vorsichtig aus. Hanau selbst hielt den Beweis für die parasitäre Aetiologie des Krebses durch die gelungenen Tierexperimente für nicht erbracht. Es handelt sich hierbei, nach seiner Ansicht, bloß um Transplantationen.

Ja, er ist sogar ein Gegner der parasitären Krebstheorie und ein Anhänger der Thiersch'schen Theorie. Ebenso urteilte auch Heidenhain.<sup>1)</sup>

Die Experimente sind, nach Hauser,<sup>2)</sup> nur dann maßgebend für die parasitäre Natur des Krebses, wenn es gelingt, durch Reinkulturen oder durch Implantation von Krebsgewebe, welches den Parasiten in lebensfähigem Zustande enthält, das Gewebe des Versuchstieres selbst zur krebsigen Wucherung anzuregen, wenn wir also z. B. nach Verbringung des infektiösen Materials unter die Rektalschleimhaut die Darmdrüsen, oder nach Applikation in das subkutane Zellgewebe die epithelialen Elemente der Haut des Versuchstieres in krebsige Wucherung geraten sehen! Es muß dann eine vom präexistierenden Epithel ausgehende, schrankenlose Wucherung zur Entwicklung typischen Krebsgewebes führen!

Würden diese Forderungen erfüllt werden können, dann wäre das Krebsproblem — wenigstens, soweit es die Aetiologie betrifft — ja gelöst. Es würde uns das Krankheitsbild des Krebses dann ebenso verständlich sein, wie es z. B. bei der Tuberkulose und den meisten akuten Infektionskrankheiten der Fall ist.

Trotz der ablehnenden Kritik, die die gelungenen Experimente auch von seiten der Experimentatoren selbst erfuhren, ließ man jedoch den Gedanken von dem parasitären Ursprung des Krebses nicht fallen. Man wies in dieser Beziehung auch auf die Syphilis hin. Weder der Syphiliserreger noch Uebertragungen dieser Krankheit vom Menschen auf das Tier sind bisher einwandfrei nachgewiesen, und doch zweifelt kein Mensch daran, daß die Syphilis eine Infektionskrankheit ist.

Die Ansicht, daß der Krebs eine parasitäre Krankheit sei, ist ja, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, nicht neuen Datums. Man wußte nur nicht, welcher Art der Parasit ist, und wie er wirkt.

Wir haben nun gesehen, wie schon Maier<sup>3)</sup> auf Grund eines hypothetisch angenommenen Virus, welches von außen in den Körper eingedrungen ist und im Blute kreist, seine Infektionstheorie aufstellte. Nur ging Maier von der irrigen Voraussetzung aus, daß dieses Virus imstande sei, Bindegewebszellen zu Epithelzellen umzuwandeln und die Nachbarepithelzellen durch Infektion zu Krebs-

(Münchener med. Wochenschr., 1899, 30) glaubte schon vor Foulerton den Nachweis eines solchen Antikörpers im Blutserum des Meerschweinchens durch Vorbehandlung mit Epithelinjektionen nachgewiesen zu haben. Wir kommen noch an einer anderen Stelle auf diese Versuche zurück.

<sup>1)</sup> Arch. f. klin. Chirurgie, 1889, Bd. 39.

<sup>2)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890. S. 133.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 254 und 286.

zellen zu machen. Beide Behauptungen haben sich, wie wir gesehen haben, als falsch erwiesen (cfr. S. 500).

Daß die Nachbarepithelien nicht infiziert werden, sondern daß der Krebs aus sich heraus weiter wachse, hat besonders Goldmann<sup>1)</sup> durch seine schönen Experimentaluntersuchungen nachgewiesen.

Normales Epithel wächst durch den plasmatischen Ernährungsstrom an, dann erst bilden sich junge Kapillaren. Nun verpflanzte Goldmann normales Epithel auf Krebskörper. Auch hier wuchs es an, und entwickelte sich als normales Epithel weiter. Die Ernährung mußte also durch das Saftbahnsystem der Krebszellen stattgefunden haben. Goldmann hält diese Beobachtung für sehr wichtig in bezug auf die Lehre von der Nachbarinfektion: denn das gesunde Nachbarepithel wird nicht infiziert, obwohl der Plasmastrom zuerst die Krebszellen umspült hatte.

Alle Bemühungen der Forscher waren nun darauf gerichtet, mit allen Hilfsmitteln, die die moderne Bakteriologie ihnen an die Hand gab, diesen Parasiten zu finden. Wie weit ihnen nun dies gelungen ist, wollen wir in folgendem erörtern.

### Untersuchungen über die parasitären Eigenschaften der Krebszelle.

**Die Krebszelle als ein spezifischer Parasit. Die Cancrointheorie von Adamkiewicz. Bekämpfung derselben. Die Krebszelle eine körperfremde Embryonalzelle. Kelling's Theorie.**

In früheren Zeiten hatte man für die Entstehung der Krebsgeschwülste ein Alkali oder eine Säure verantwortlich gemacht. Oribasius (cfr. S. 16) sprach von einer gärenden Substanz. Rust (cfr. S. 112) von einem speziellen Gift etc. Wir haben wiederholt im Laufe dieser Abhandlung darauf hingewiesen, welche merkwürdige Ursachen (Gase, Insektenstiche etc.!) die Krebsbildung veranlassen sollten.

Daß jedoch der Krebs eine ansteckende Krankheit sei, daß also von außen her ein infizierendes Agens in den Organismus eindringe und einen Krebstumor hervorrufe, glaubten viele ältere Forscher auf Grund klinischer Erfahrungen und Beobachtungen annehmen zu müssen. Wir haben schon oben (S. 521) auf diese Tatsachen hingewiesen.

Man konnte sich nur, entsprechend den geringen Kenntnissen, die man zu diesen Zeiten über die Infektionskrankheiten hatte, keine Vorstellung machen, wie eine Infektionskrankheit entsteht und weiter übertragen wird.

Abgesehen davon, daß es Zeiten gab, wo man die ganze Krebsgeschwulst als einen Parasiten des menschlichen Körpers betrachtete, also als etwas Körperfremdes, war einer der ersten Autoren, der die Entstehung des Carcinoms auf eine parasitäre Infektion zurückführte, R. Carmichael,<sup>2)</sup> indem er einen Zoophyten aus der zweiten

<sup>1)</sup> Zentralblatt f. allg. Pathologie, 1890, I, 16. Cfr. auch die Experimente Lacka, S. 423.

<sup>2)</sup> An Essay on the origin of tuberculous and cancerous diseases. Dublin 1836.











Der Beweis von Adamkiewicz, daß die Krebszelle nicht der Epithelzelle identisch wäre, kann also als richtig nicht anerkannt werden, folglich auch nicht seine Schlußfolgerung: „Wenn also Epithelzelle und Krebszelle nicht identisch sind, dann fällt die Theorie Cohnheim's, der das Carcinom als ein Lager typisch geformter physiologischer Gewebselemente ansah.“

Der Krebs kann also, nach Cohnheim, kein parasitäres Produkt sein!

Adamkiewicz suchte dann nachzuweisen, daß der Krebs Gift enthalte, das, seiner Ansicht nach, nur als Stoffwechselprodukt von Parasiten angesehen werden könne. Zu diesem Zwecke machte er nun folgende Versuche: Er extirpierte mit aseptischen Instrumenten kleine Partikelchen aus einer nicht ulcerierten Krebsgeschwulst des Menschen, spülte sie mit 1proz. Karbollösung ab und verimpfte sie auf Kaninchen. Es entstanden Abszesse und Eiterungen, während die Verimpfung normaler Gewebe derartige Folgen nicht hatte.

Dann machte er Impfversuche in das Gehirn eines Kaninchens. Normale Gewebsteile verwachsen mit der Gehirnmasse, oder werden resorbiert, Fremdkörper heilen ein oder kapseln sich ab, die Implantation von Krebsgewebe in das Gehirn hat jedoch einen eigenartigen Charakter, indem das Tier schnell getötet wird, bei allen übrigen Impfungen, selbst mit ätzenden Chemikalien lebt das Tier länger. Adamkiewicz implantierte auch Teile von Adenom, Syphilom, Sarkom in das Gehirn eines Kaninchens, doch machten diese Impfungen keine Reaktion, die verimpften Teile verwachsen sogar mit dem Gehirn.

Aus diesem Experiment zieht nun Adamkiewicz den Schluß, daß der Krebs ein Gift enthalte, das besonders stark auf die Nervenzentren einwirkt.

Dieses Gift stellte nun Adamkiewicz dar, indem er frisches, aseptisch extirpiertes Krebsgewebe in destilliertem Wasser zerrieb und dann filtrierte. Das Filtrat opalesziert leicht, ist alkalisch und giftig. Dieses Krebsgift nannte Adamkiewicz „Cancroin“.<sup>1)</sup>

Diesen Stoff nun injizierte Adamkiewicz durch eine Trepanöffnung in das Gehirn eines Kaninchens. Das Tier wurde gelähmt und starb bald. Die Injektion von indifferenten Flüssigkeiten verursacht derartige Erscheinungen nicht. Nur 1proz. Karbolsäure hat dieselben Wirkungen.

Adamkiewicz hält nun dieses Experiment direkt für pathognomonisch für Krebs, da kein anderer Tumor (z. B. Sarkom oder Adenom) derartige Wirkungen hervorrufen kann.

Adamkiewicz will nun auf indirektem Wege den Nachweis für das Vorhandensein eines Parasiten führen; denn produziert der Krebs Gift, dann muß er auch parasitär sein!

Das in das Hirn implantierte Krebsstück ist braun verfärbt, vom Gehirn durch eine dünne, weiße, diphtherieähnliche Haut getrennt, die in die Gehirnmasse eindringt.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns und des implantierten

<sup>1)</sup> Zur Zeit der Blastemtheorie bemühten sich gleichfalls die Forscher, dieses Krebsgift chemisch darzustellen. Ich erinnere nur an das „Krebsin“ von Engel (cfr. S. 67).





tierten Carcinome einheilen und vollständig mit der Gehirns substanz organisch verwachsen. Metastatische Herde treten im Gehirn nicht auf, die Gewebselemente vermehren sich nicht, sondern degenerieren und verschwinden, so daß nur noch Bindegewebe vorhanden ist.

Durch diese Untersuchungen und auch durch die schon oben angeführten Tatsachen ließ sich die Theorie von Adamkiewicz, daß die Krebszelle selbst der Parasit sei, nicht aufrecht erhalten. Die als junge Parasiten im Stroma von Adamkiewicz angesprochenen Zellen, wurden allgemein als Leukocyten erkannt.

Trotz aller nachgewiesenen Irrtümer und Fehlschlüsse hielt Adamkiewicz auch späterhin noch in einer Polemik gegen Ribbert,<sup>1)</sup> der ebenfalls die Beweisführung für den spezifischen Krebsparasiten als eine irrige hinstellte, an seinen Anschauungen fest.

In dem einen Punkte hatte Adamkiewicz allerdings Recht: Ribbert war der Ansicht, daß L. Pfeiffer der erste Autor gewesen wäre, der die Krebszelle als einen Parasiten (Coccidie) angesehen und beschrieben hätte.

Die Priorität gebührt wohl Adamkiewicz: Aber der Unterschied ist doch der, daß Adamkiewicz die ganze Krebszelle als den Parasiten ansprach, während L. Pfeiffer, wie wir bald sehen werden, von intracellulären Schmarotzern sprach. Dies hat wohl Ribbert übersehen, sonst würde er durch seine Bemerkung nicht den Prioritätsstreit hervorgerufen haben! Auch Adamkiewicz scheint den Unterschied zwischen seiner Auffassung von den Parasiten und der von Pfeiffer nicht genügend gewürdigt zu haben.

Gelegentlich der Besprechung des Verhältnisses der Embryonalzelle zur Krebszelle haben wir bereits auf die Versuche Kelling's hingewiesen, der behauptete, durch Impfungen mit ganz jungen Hühnerembryonen bösartige Geschwülste beim Hunde erzeugt zu haben (cfr. S. 371), während Hirschfeld und Garten nur ein vorübergehendes Wachstum der experimentell hervorgerufenen Tumoren beobachten konnten.

Ebenso wie Adamkiewicz hält auch Kelling die Krebszelle in toto für ein körperfremdes, von außen auf den Körper transplantiertes Gebilde — nur daß er sie nicht ein Coccidium, sondern für eine Embryonalzelle erklärt, genau so parasitäre Eigenschaften besäße, wie ein wirklicher Parasit.

Kelling<sup>2)</sup> bekämpft die Theorie, daß die Geschwulstzellen Perizellen wären. Die großen biologischen Unterschiede zwischen einer normalen und einer Geschwulstzelle machen diese Theorie gänzlich unhaltbar. Demgegenüber fallen die morphologischen Ähnlichkeiten zwischen der Geschwulst- und der normalen Zelle kaum ins Gewicht.

Die Geschwülste, welche Kelling durch Einspritzung von Hühner- resp. Schweineembryonen erzeugt hat, sollen bei der mikroskopischen Untersuchung durchaus den Bau maligner Geschwülste gezeigt haben.

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 15 und 18.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr., 1904, Nr. 37 und 38. Münchener med. Wochenschrift, 1904, Nr. 43.







von Doppelpunktstäbchen in Carcinomen, die er für *Vegetationsformen* eines Fadenpilzes hielt, und Franke<sup>1)</sup> konnte die Befunde beider Autoren bestätigen.

Ebenso teilte auch Domingos Freire<sup>2)</sup> mit, daß er bei seinen Untersuchungen über die Ursache des Carcinoms zu denselben Resultaten wie Scheuerlen gelangt sei. Freire stellte sich vor, daß die Bakterien im Blute als Zoogloea kreisen, dann zu Bazillen auswachsen, einen Ausweg aus dem Körper durch das Epithel suchen und letzteres zur Wucherung bringen.

Unabhängig von Scheuerlen veröffentlichte auch zu derselben Zeit Lampiasi<sup>3)</sup> Bakterienbefunde beim Carcinom.

Lampiasi fand einen Bacillus mit Sporenbildung auch im Blute kreisend. Impfungen mit Reinkulturen dieses Mikroorganismus sollten nach 50 Tagen kleine Knötchen mit weiten, alveolaren Stromamasschen und epitheliale Inhalte hervorgerufen haben.

Obwohl nun die Scheuerlen'schen Beweise für die Spezifität des von ihm als Krebserreger bezeichneten Bacillus recht mangelhaft waren, fehlte es doch nicht sofort an Prioritätsansprüchen, nicht nur von seiten deutscher, sondern auch besonders französischer Autoren, die diese anscheinend epochale Entdeckung für ihre Nation beanspruchen zu müssen glaubten.

Immer wiederholt sich in der wissenschaftlichen Welt dieser Vorgang, sobald es sich um eine wertvolle Entdeckung, oder um eine solche, die es zu werden verspricht, handelt.

Auch in diesem Falle, der, wie wir bald sehen werden, durchaus keinen Glanzpunkt in der deutschen Krebsforschung bildet, da der Scheuerlen'sche Bacillus sich als harmloser Saprophyt erwies, und obwohl etwas später der französische Forscher Raymond<sup>4)</sup> sich über den Scheuerlen'schen Bacillus lustig machte, und die ganze Sache als ein „coup de théâtre“ bezeichnete, suchte doch in der ersten Zeit Petit<sup>5)</sup> für seinen Landsmann Rappin<sup>6)</sup> die Priorität dieses Bazillenbefundes zu wahren, da dieser Forscher bereits im Jahre 1886 Diplokokken mit positivem Erfolge verimpft und aus dem Impfcarcinom (?) wieder den Diplococcus in Reinkultur gezüchtet hätte.

Nun erinnerte man sich auch plötzlich, daß auch in anderen Tumorformen, aus denen sich aber leicht Carcinome bilden, schon von früheren Beobachtern Bazillen gefunden worden wären. So erwähnt z. B. Tomasi Crudeli<sup>7)</sup> (1882), daß Majocchi in den Warzen einen kleinen Bacillus entdeckt hätte, den er als „*Bacterium porri*“ bezeichnete, während Babes<sup>8)</sup> in denselben Tumoren den *Staphylococcus aureus* fand. Kühnemann<sup>9)</sup> fand in Papillomen einen Bacillus, der eine grüne Farbe entwickelte und auf

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1888, 4.

<sup>2)</sup> Premières études expérimentales sur la nature du Cancer. Rio de Janeiro 1887. (Cfr. Verh. des Vereins für innere Medizin, Berlin, 19. Dez. 1887.) (Cfr. auch Zentralblatt für die mediz. Wissensch., 1888, 10.)

<sup>3)</sup> Sulla natura parasitaria dei tumori cancerosi. Riforma medica, 1888, 4 und 5.

<sup>4)</sup> Gaz. des hôp., 1889, p. 105.

<sup>5)</sup> L'Union méd., 1887, p. 152.

<sup>6)</sup> Sur le microbe du carcinome. Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1888, 7.

<sup>7)</sup> Cfr. Fabre-Domergue: Les Cancers épithéliaux etc. Paris 1898.

<sup>8)</sup> Observations sur quelques lésions infectieuses des muqueuses et de la (Journ. de l'Anat., 1884, p. 39.)

Tiere verimpft (Hahnenkamm und Kaninchen!), wieder Papillome hervorgerufen haben soll.

Aber Mikroben, sagt Domergue, finden sich überall, man müßte Papillome im Innern einer angeborenen Cyste auf Bakterien untersuchen, dann würde dieser Befund eher eine Würdigung finden. —

Der Scheuerlen'sche „Krebsbacillus“ wurde nun von den Krebsforschern der ganzen Welt einer eingehenden Nachprüfung unterzogen, und als Resultat aller dieser Untersuchungen stellte es sich heraus, daß es sich um einen ganz harmlosen Parasiten — um einen Kartoffelbacillus handle.

Von deutschen Forschern führten den Nachweis hierfür Senger,<sup>1)</sup> Baumgarten<sup>2)</sup> und besonders Rosenthal.<sup>3)</sup> Dieser Autor erklärte den Scheuerlen'schen Bacillus für identisch mit *Leptothrix epidermidis* (Bordoni-Uffreduzzi), einem unschädlichen Hautschmarotzer.

A. Pfeiffer<sup>4)</sup> hielt den angeblichen Krebsbacillus für eine nicht pathogene Proteusform (*Proteus mirabilis* Hauser).

Zu denselben Resultaten kamen auch die französischen und englischen Krebsforscher.

v. Ermengem,<sup>5)</sup> Verneuil<sup>6)</sup> und Nepveu<sup>7)</sup> bestritten ganz entschieden die Spezifität des Scheuerlen'schen Bacillus und waren der Ansicht, daß die gefundenen Bakterien erst eine sekundäre Erscheinung wären. (Die Ansicht von Raymond haben wir schon vorhin erwähnt, cfr. S. 548.)

Ballance und Shattock<sup>8)</sup> haben ebenfalls durch sehr eingehende Untersuchungen sich von der Richtigkeit der Scheuerlen'schen Mitteilungen nicht überzeugen können.

Die Jagd auf Bazillen wurde trotzdem eifrig fortgesetzt. Man fand nun, selbst in nicht ulcerierten Krebsen, auch die gewöhnlichen Entzündungs- und Eitererreger (*Staphylokokken* und *Streptokokken*), die selbstverständlich nicht als spezifische Krebserreger angesehen werden konnten (Bracela,<sup>9)</sup> Zahn,<sup>10)</sup> Ribbert<sup>11)</sup> u. a.).

Nur Koubasoff<sup>12)</sup> glaubte wieder einen spezifischen Bacillus entdeckt zu haben. In einem Magencarcinom will er einen beweglichen, eiförmigen Bacillus gefunden haben, der auf Gelatine und Agar schuppenartige, nicht verflüssigende Kolonien bildet.

Impfungen mit Reinkulturen dieses Bacillus wirkten auf Meeresschweinchen nach 1—8 Wochen tödlich. Auf dem Peritoneum und im Perikard sollen sich viele Knoten etwa kirschgroß und von weißlicher Farbe gefunden haben. Koubasoff glaubte eine allgemeine Carcinose vor sich zu haben. Allein den Beweis dafür, daß es sich um echte

<sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1888, 10.

<sup>2)</sup> Zentralblatt für Bakteriologie, 1888, Bd. III, S. 397.

<sup>3)</sup> Zeitschrift für Hygiene, 1888, 1.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1888, 11.

<sup>5)</sup> Bullét. de la Soc. belg. Januar 1888.

<sup>6)</sup> Revue de Chirurg. 10. Oct. 1889.

<sup>7)</sup> Gaz. hebdom. 4. Mai 1888.

<sup>8)</sup> Transact. of the Pathol. Soc. of London, XXXVIII, p. 412.

<sup>9)</sup> Bollet. delle Sc. med., 1889.

<sup>10)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 117, p. 26.

<sup>11)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1891, 1.

<sup>12)</sup> Wiener klin. Wochenschr., 1889, 5.

Wiener med. Presse, 1890, 29, 30.

entralbl. f. Bakt., Bd. VII, 1890, 10.



wir den angeblichen Krebserreger überhaupt nicht unter den Spaltpilzen, den Bazillen und Kokken suchen dürfen.

Wir haben schon gelegentlich der Besprechung des Verhältnisses der Metaplasie zur Metastasenbildung (cfr. S. 512) darauf hingewiesen, welch ein fundamentaler Unterschied zwischen den durch Spaltpilze hervorgerufenen Infektionskrankheiten und den echten Tumoren besteht. Bei ersteren handelt es sich um lokale Gewebswucherungen, hervorgerufen durch den Reiz der Parasiten, um ein Granulationsgewebe aus emigrierten Leukocyten und jungen Bindegewebszellen bestehend. Die Bakterien sind auf das Bindegewebe als ihren Mutterboden angewiesen, normale Epithelien werden primär von Spaltpilzen nicht angegriffen. Die Beteiligung des Epithelialgewebes ist erst sekundärer Natur. Bei der Krebsbildung wird das Nachbarepithel atrophisch, wären Parasiten im Spiel, dann müßte es auch krebsig werden.

Ebenso verhält es sich mit den Metastasen. Die Spaltpilze, z. B. die Tuberkelbazillen, reizen, sobald sie verschleppt werden, das neue Gewebe zur Tuberkelbildung.

Beim Carcinom jedoch sind die Metastasen abhängig vom Primärherd und tragen auch vollständig den Charakter des Primärtumors.

Man hat nun bei den Metastasen an eine Symbiose der Zelle mit dem Parasiten gedacht; möglich wäre dies ja wohl, aber, da der Parasit eine normale Epithelzelle nicht infiziert, und sie auch zerstören würde, so ist also ein solcher Vorgang bei den Spaltpilzen auszuschließen. Wollte man die Krebsmetastasen als eine Wirkung der verschleppten Spaltpilze ansehen, dann müßte man diesen Parasiten die Fähigkeit zuschreiben, heteroplastisch auf das Gewebe einzuwirken, also aus Bindegewebszellen Epithelzellen hervorzurufen, was entwicklungsgeschichtlich, wie wir gesehen haben, nicht möglich ist. Die Spaltpilze können nur ein dem Mutterboden homologes Gewebe erzeugen. Ein Plattenepithelkrebs hingegen erzeugt nur Metastasen von derselben Struktur, ebenso die Zylinder- und Drüsenkrebs!

Es müßten also soviel Bakterienarten vorhanden sein, als Epithelarten. Weshalb siedelt sich denn der Bacillus des Plattenepithelkrebses z. B. nicht gelegentlich auch im Magen an? Weshalb entsteht ein Plattenepithelkrebs nur da, wo Plattenepithel vorhanden ist?

Man sieht, die bazilläre Aetiologie hält allen diesen Einwänden gegenüber nicht stand.

Wohl aber vertrug sich die bazilläre Theorie mit Virchow's Krebslehre.

Denn so hatte sich Virchow die Entstehung des Krebses gedacht.<sup>1)</sup> Irgend ein Virus — es kann auch ein Bacillus sein —, denn, wie wir an einer anderen Stelle erörtert haben (cfr. S. 287), verträgt sich die Bazillentheorie durchaus mit der Cellularpathologie — irgend ein Bacillus also, dachte sich Virchow, gelangt ins Bindegewebe, verursacht hier eine formative Entzündung und die Bildung von heterologen Epithelmassen. Die Metastasen würden durch Zellen verursacht, die mit dem spezifischen Krebsvirus durch den Blutstrom

<sup>1)</sup> Cfr. Geschwülste. Bd. I. 5. Vorlesung.



Wie aber Ribbert<sup>1)</sup> richtig bemerkt, läßt sich mit Sicherheit voraussetzen, daß Meyer mit seiner Theorie niemals den Beifall aller derer gewinnen wird, die mit dem charakteristischen, anatomischen Verhalten der malignen Tumoren auch nur einigermaßen vertraut sind.

Man kann wohl zurzeit die bazilläre Krebstheorie als einen überwundenen Standpunkt ansehen und sie den zahlreichen anderen Theorien anreihen, die viel versprochen und nichts, oder wenig gehalten haben.

Der Ruf nach einem spezifischen Krebsparasiten erscholl aber immer lauter, und wie man zu Laënnec's Zeiten so lange rief, bis man die „spezifische Krebszelle“ hatte, so suchten auch jetzt die Forscher nach einem Parasiten, und da die „Spaltpilze“ abgetan waren, sah man sich im Tierreiche nach einem anderen Parasiten um.

Ein großes, noch wenig erforschtes Gebiet niederer Lebewesen — die Protozoen — wurde nun eifrig durchstudiert, um zu sehen, ob etwa Schmarotzer dieser Art in den Carcinomgeschwülsten zu finden wären. Shattock und Ballance<sup>2)</sup> hatten zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß vielleicht Protozoen die Ursache der Krebsentstehung bilden. Welche Resultate diese eifrigen Forschungen für die Krebsätiologie gehabt haben, soll uns nun im folgenden beschäftigen.

### Die Protozoen und andere niedere, tierische Lebewesen als Krankheitserreger.

**Aetiologische Bedeutung der Protozoen für Krankheiten nicht krebsiger Natur.** Die Actinomycosis und Bilharzia und ihre Beziehungen zur Krebskrankheit. Echinokokkenähnliche Blasen als angebliche Krebsparasiten (Fortes). Die Parasitenbefunde beim Molluscum contagiosum. Psorospermien als Krankheitserreger bei der Darier'schen Hautkrankheit (Psorospermose folliculaire végétante) und bei der Paget'schen Krankheit. Albarran's Psorospermienbefunde in Epitheliomen.

In neuerer Zeit sind viele Organismen aus der Reihe der Protozoen in ätiologische Beziehung zu Infektionskrankheiten gebracht worden. Wir erinnern nur an das Plasmodium malariae, das zuerst von Laveran<sup>3)</sup> im Jahre 1881 im Blute Malariakranker gesehen wurde, in die durch Amöben hervorgerufene Dysenterie<sup>4)</sup> etc. Besonders eingehend beschäftigten sich aber mit den Beziehungen von Protozoen zu Infektionskrankheiten Neißer und L. Pfeiffer. Neißer<sup>5)</sup> glaubte z. B. Protozoen, besonders Coccidien, für die Entstehung der Acne varioloformis verantwortlich machen zu müssen. Nach seiner Ansicht ist jede Hornkugel ein Parasit und in seinen Aefeln hat er auch ein echtes Sporozoon (Sömmridis) abgebildet.

<sup>1)</sup> Cfr. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 745.

<sup>2)</sup> l. c. S. 435.

<sup>3)</sup> Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol., 1881, p. 798.

<sup>4)</sup> Cfr. Kartulis: Virchow's Archiv, Bd. 105.

<sup>5)</sup> Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis, 1888, S. 553.









hervor, die in der Längsachse gleich weit vom Zentrum liegen. Diese wachsen weiter und stellen neue Jugendformen der Früchte dar. Sie unterscheiden sich von einem Kern durch das Fehlen vom Kernkörperchen. Das Bläschen ist mit Kernfarben nicht färbbar, ist also kein Kern.

Die Früchte liegen immer in der Wand der Kapsel. Die Größe der Krebskapseln beträgt, nach Fortes, im Durchschnitt = 0,0890 mm, während die der Epithelzelle = 0,0266:0,0090 mm ist.

Die Präparation der Carcinomschnitte war folgende: Die Schnitte wurden etwa 24 Stunden lang in 1 Proz.

Osmiumsäure gelegt, dann ausgewaschen und in gesättigte Osalsäurelösung gebracht.

Nach Fortes handelt es sich beim Krebs weder um eine Epithelial- noch um eine Bindegewebe Geschwulst, sondern um eine Einwanderung und Wucherung von Parasiten (Blasentieren), die den Forschern bisher entgangen sind, weil sie so durchscheinend sind.

Die Epithelzellen sind die Früchte der Parasiten, die alveoläre Struktur Virchow's stellen die Blasenwände dar, deren gallertiger Inhalt durch eine Art Koagulation uns als Balkengerüst, oder als Netzwerk imponiert.

Die Befunde von Fortes wurden als abenteuerlicher Natur hingestellt und von keinem anderen Autor bestätigt. Wie wir jedoch noch späterhin sehen werden, haben einzelne Gebilde, die Fortes beschrieben und abgebildet hat, eine ganz frappante Ähnlichkeit mit den späterhin noch zu schildernden Befunden von Schüller.

Der einzige Autor, der die Fortes'schen Befunde einer Kritik unterzog, war Adamkiewicz.<sup>1)</sup> der, obwohl er selbst die ganze Krebszelle für den gesuchten Parasiten hielt, die Gebilde von Fortes als Degenerationsprodukte zerfallener Kerne ansah.

Die ersten Beschreibungen von parasitenähnlichen Gebilden bei einem krebstartigen Tumor rühren von A. Neißer<sup>2)</sup> her.

Wir haben schon an einer anderen Stelle auf die eigentümliche Stellung des Molluscum contagiosum in der Onkologie hingewiesen.<sup>3)</sup>

Früher hatte man das Molluscum contagiosum als einen echten Krebs angesehen, Virchow jedoch rechnete diesen Tumor zu den epidermoidalen Bildungen, die von den Haarfollikeln ausgehen und den Atheromen nahe stehen.

Diese Tumorart wurde unter den verschiedenartigsten Bezeichnungen beschrieben. Neißer<sup>4)</sup> führt selbst 20 synonyme Bezeichnungen an (u. a. Elevures folliculeuses (Rayer), Acne molluscum (Chausit), Parakanthoma verrucosa (v. Hebra) etc.).

Bemerkenswert war jedoch die Tatsache, daß dieser Tumor in

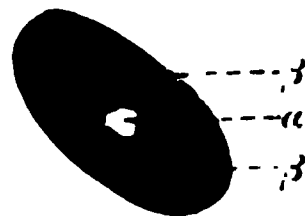


Fig. 17.

Aus Fortes: Das Carcinom. Taf. I, Fig. 2. Reife Krebsfrucht. a) zentrales Bläschen mit nicht gefärbtem Inhalt. b) größere Granula.

<sup>1)</sup> l. c. S. 539.

<sup>2)</sup> Vierteljahresschrift f. Dermatologie und Syphilis, 1888, S. 553–598.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 276.

<sup>4)</sup> l. c. (daselbst auch ausführliche Literaturangaben).





O. Israel<sup>1)</sup> fand molluscumähnliche Körperchen auch bei dem von ihm als „Epithelioma folliculare“ beschriebenen Tumor, ein gutartiges, epidermoidales an der behaarten Haut sitzendes Geschwulst, von lappigem Bau und höckeriger Beschaffenheit, die er als Retentionsgeschwulst auffaßte. Israel hält diese Körperchen auch nicht für parasitärer Natur, solange nicht durch Kultur und Uebertragung der Beweis dafür erbracht sei.

Auch C. Karg<sup>2)</sup> sah ähnliche Bilder bei spitzen Condylomen.

Kromayer<sup>3)</sup> wies auf den Zerfall der Epithelfasern während der Bildung der Molluscumkörperchen hin, die er auch als Degenerationsprodukte ansah. Das Molluscum bildet sich, nach seiner Ansicht, aus einer Wucherung des freien Epidermisüberzuges und nicht aus den Haarfollikeln. Die Epithelien färben sich mit der Protosmasmafärbung ebenso leicht wie die Zellen des Rete Malpighi. Der angebliche Parasit geht aus dem Protoplasma der Zelle hervor.

Kromayer bediente sich der von Haug<sup>4)</sup> angegebenen Färbemethode (Hämatoxylin-Ammoniakkarmin). Durch Pikrinsäure werden nur die älteren Stadien sichtbar gemacht, die jungen werden deutlicher gefärbt durch Karbolsafranin und Hämatoxylin.

Durch Protoplasmafärbungen wies Unna<sup>5)</sup> zum ersten Male die Persistenz eines Netzes von unverändertem Protoplasma in den Molluscumkörperchen nach, welches den späteren Trennungslinien der fazettierten, hyalinen Klümpchen entspricht; auch konstatierte er die sekundäre Verschmelzung der schon gebildeten Hyalinklumpen zu größeren. Zugleich präziserte Unna die Färbemethoden für das hier vorkommende Epithelhyalin, im Gegensatze zum Hyalin des Carcinomepithels und dem der Bindegewebszellen.

Die einzigen Autoren, die neben Moreau und Neißer zu dieser Zeit die parasitäre Natur der Molluscumkörperchen verteidigten, waren Ziegler<sup>6)</sup> und L. Pfeiffer,<sup>7)</sup> die diese Parasiten ebenfalls für Coccidien hielten.

Durch die heftige Opposition gegen die parasitäre Natur der Molluscumkörperchen wurde Neißer schließlich schwankend in seiner Ansicht.

Allein die Idee von der parasitären Theorie des Molluscum wurde wieder einige Jahre später von Touton<sup>8)</sup> aufgenommen.

Durch Maceration der Präparate in nicht sterilisierter, physiologischer Kochsalzlösung hat Touton rundliche Gebilde von 10–15 Durchmesser gefunden mit zarter Membran, einem hellen, kernartigen Fleck und glänzenden Kernkörperchen, pseudopodienartigen Fortsätzen und grünlich schillernden Körnern.<sup>9)</sup>

Touton betrachtete diese Gebilde, die mit den Neißer'schen Parasiten gar keine Ähnlichkeit haben, als tierische Parasiten aus der Klasse der Sporozoen.

<sup>1)</sup> Festschrift für Virchow, 1891.

<sup>2)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 132 und: Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, 1893, S. 87.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, 1890, S. 152.

<sup>5)</sup> Histopathologie der Haut, 1894, p. 795.

<sup>6)</sup> Lehrbuch der allg. pathol. Anatomie, 1892, S. 618.

<sup>7)</sup> Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890.

<sup>8)</sup> Beitrag zur Lehre von der parasitären Natur des Molluscum contagiosum. Verhandl. des IV. Congr. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 1894.

<sup>9)</sup> Cfr. Artikel Mollusc. contag. von Unna in Eulenburg's Realenzyklopädie—



Man verstand früher unter dieser Bezeichnung sehr kleine tierische Parasiten aus der Protozoenklasse, kam aber später zu der Ueberzeugung, daß es sich um Parasiten aus der Gruppe der Gregarinen handle, und daß die Psorospermien nur Entwicklungsstufen dieser Parasitenart darstellen, eine Ansicht, die besonders durch die Untersuchungen von Th. Eimer<sup>1)</sup> ihre Stütze fand.

Psorospermien, Gregarinen, Coccidien waren zurzeit, als Darier seine ersten Beobachtungen veröffentlichte (1888), identische Begriffe. Die Protistenkunde, besonders eine wissenschaftliche Einteilung der Protozoen, existierte noch nicht, von der Biologie dieser Parasiten wußte man erst recht nichts! Man gebrauchte also diese Bezeichnungen nur als Ausdruck für Schmarotzer aus der Klasse der Protozoen, ohne diese selbst näher zu präzisieren.

Die Darier'sche Hautkrankheit, die klinisch sich als eine vor den Haarfollikeln ausgehende Hautentzündung mit Krustenbildung und kraterförmigen Geschwüren darstellt, zeichnet sich nun anatomisch dadurch aus, daß die trichterförmig erweiterten Follikelmündungen von Hornzellen und eigentümlichen Körpern erfüllt sind. Diese Trichter<sup>2)</sup> werden von einer besonders stark ausgebildeten Körnerschicht umgeben und von einer unregelmäßig in die Cutis vorspringenden Stachelschicht, deren Zellen ihre regelmäßige Anordnungen verloren haben und vielfach auseinanderweichen, so daß unregelmäßige Spalten und Lücken entstehen.

In dieser Stachel- und Körnerschicht fand nun Darier eigentümliche „runde Körper“, die er folgendermaßen beschreibt:

„Leurs caractères tranchés sans formes de transition avec les cellules normales, leur membrane épaisse et réfringente, qui n'appartient à aucune cellule des vertébrés supérieurs sauf aux cellules du cartilage, leur distribution en apparence fortuite au sein de la couche de Malpighi, ou on les trouve, soit isolés, soit groupés à n'importe quelle hauteur enfin et surtout leur siège intracellulaire conduisent forcément à y voir des corps étrangers à l'organisme, des parasites en d'autres termes!“

Die Darier'sche Hauterkrankung kommt sehr selten vor; bis dieser Zeit war nur ein Fall von Lutz im Jahre 1860 veröffentlicht worden.<sup>3)</sup>

Bald nach Darier's Veröffentlichung häuften sich jedoch die Berichte über Beobachtungen derartiger Erkrankungen. So berichtete z. B. White,<sup>4)</sup> C. Boek,<sup>5)</sup> Buzzi und Miethke,<sup>6)</sup> Schwening und Buzzi,<sup>7)</sup> Fabry,<sup>8)</sup> Jarisch<sup>9)</sup> u. a. über Beobachtungen einer derartigen Hauterkrankung und bestätigten auch den klinischen Befund, aber in der Deutung der „Corps ronds“, die Darier als Parasiten auffaßte, konnten ihm die meisten Forscher nicht folgen.

<sup>1)</sup> Ueber die ei- oder kugelförmigen Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg 1870.

<sup>2)</sup> Cfr. Delbanco: Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 522.

<sup>3)</sup> Cfr. L. Pfeiffer: Die Protozoen als Krankheitserreger, 1890, S. 84.

<sup>4)</sup> A case of Keratom follic. (Journ. of cutaneous, and genito-urinary diseases, Juni 1889).

<sup>5)</sup> 4 Fälle von Darier'scher Krankheit: Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 18

<sup>6)</sup> Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1891, Bd. 12, p. 9.

<sup>7)</sup> Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten, 1892, Heft 8.

<sup>8)</sup> Arch. f. Dermatologie und Syphilis, 1894, Bd. 26.

<sup>9)</sup> ibidem 1895, Bd. 31, p. 163.



Besonders eingehend beschäftigten sich mit der Darier'schen Krankheit Buzzi und Miethke. Doch kommen diese Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß die eigentümlichen Gebilde, welche eine Membran, Protoplasma und Kern besitzen, zellenähnliche Gebilde sind, die von unten nach oben rückend einem Verhornungsprozeß unterliegen und sich wie echte Epithelien verhalten. Da diese Forscher innerhalb der Gebilde auch Keratohyalin und Eleidin fanden, so glaubten sie den Nachweis erbracht zu haben, daß es sich um echte Epithelien handle, die infolge chemischer, mechanischer oder bakterieller Ursachen eine Veränderung durch den Verhornungsprozeß erfahren haben.

Auch Boek und White bestritten die Parasitennatur dieser Körperchen unter Hinweis auf den Befund von Keratohyalin als Zeichen epithelialer Abstammung.

Petersen<sup>1)</sup> hält die Darier'schen Körperchen ebenfalls für verhornte Zellen. Die eigentümlichen Gebilde kommen, nach Petersen, auf folgende Weise zustande:

Bei der Verhornung unterscheidet man, nach Petersen, einen „Kernring“, — eine Zone um den Kern und einen „Mantelring“ an der Peripherie der Zelle, Zellteile die von der Verhornung frei bleiben. So entstehen drei optisch differenzierte Zonen um den Kern herum, durch welche Darier'sche „Corps ronds“ mit Kapsel und Kern vorgetäuscht werden.

Schwindet die Keratohyalinzone und verliert der Kern seine Färbbarkeit, so entstehen die von Darier als „grains homogènes“ bezeichneten Gebilde.

Durch Vergrößerung der Zelle werden die Nachbarzellen eingedellt und umschließen die Zelle, so daß es aussieht, als ob die „Corps ronds“ intracellulär liegen.

Ebenso wies auch Unna,<sup>2)</sup> der in einer Reihe von Arbeiten die hyaline Degeneration kennen lehrte, nach, daß die Darier'schen Körperchen die Produkte eines hyalinen Degenerationsprozesses der Epithelien wären.

Darier<sup>3)</sup> glaubte auch bei der sog. Paget'schen Krankheit Psorospermien gefunden zu haben, die sich von denen bei der „Psorospermose folliculaire végétante“ durch ihre Größe und durch die Teilungsvorgänge unterscheiden. Diese Psorospermien dringen in die Milchkanäle ein und bedingen eine Hypertrophie der Epithelien. Sie erscheinen auf Schnitten der Epidermis als große, runde Zellen mit glänzender, doppelter Kontur und einer einzigen, oft in Teilung begriffenen Protoplasamasse. Diese Körperchen liegen zahlreich teils in, teils zwischen den Epithelzellen und enthalten zahlreiche Körnchen. Darier hatte Gelegenheit vier Fälle dieser Krankheit zu beobachten, deren histologische Eigenart er folgendermaßen beschreibt:

„... La seule altération qui existe et qui frappe, consiste dans la présence au sein de la couche de Malpighi, de corps cellulaires, qui manifestement ne sont des cellules épithéliales. Généralement plus gros que celles-ci, troublant par conséquent l'ordonnement

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Bakteriologie, 1893, Nr. 15. Cfr. auch Krösing: Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1892, S. 488.

<sup>2)</sup> Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. Cfr. auch S. 455.

<sup>3)</sup> Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée: La maladie de Paget du mamelon (Soc. de Biologie, 1889, p. 294).

régulier des cellules malpighiennes, ils s'en distinguent encore par leur coloration différente. . . . Leur protoplasma a par conséquent un autre grain, leur noyau est plus grand. Mais ce qui attire particulièrement l'attention sur ces éléments, c'est qu'ils sont pour plupart rétractés sous forme de masse anguleuse; ils laissent donc entre eux et le bord de la logette, qu'ils occupent au sein de l'épiderme un espace vide, paraissant résulter de la confluence de plusieurs vacuoles et qui apparaît naturellement en blanc sur les coupes colorées."

Ferner sagt Darier, daß . . . „certains de ces corps sont remarquables encore par une membrane hyaline, très nette, qui les enveloppe d'un double contour . . . Il s'agit de kystes, plus volumineux, siégeant dans l'épiderme qui borde l'exulcération du deuxième degré."

Die angeblichen Psorospermienbefunde bei der Paget'schen Krankheit sind für uns deshalb von großer Wichtigkeit, weil diese Erkrankung vielfach nicht nur als Vorläufer der Krebserkrankung, sondern schon in ihrem Beginn als echter Krebs angesehen wird.

Ueber diese Krankheit herrschte lange Zeit tiefes Dunkel.

Diese Erkrankung der weiblichen Brustwarze, deren erste Beschreibung allgemein auf Paget zurückgeführt wird, ist schon viel früher von Lorain und Robin<sup>1)</sup> beobachtet und beschrieben worden. Schon diese Autoren sahen die von Darier beschriebenen Körperchen und beschrieben sie als intracellulär sitzende Gebilde mit einer Membran; auch erkannten sie, daß diese Körperchen eine andere Struktur hatten, als die Malpighi'schen Zellen. Diese Erkrankung hielten Lorain und Robin für eine echte Krebserkrankung.

James Paget<sup>2)</sup> veröffentlichte dann im Jahre 1874 eine große Zahl von Beobachtungen (15) einer ekzemartigen Erkrankung der weiblichen Brustdrüse, die nach längerem Bestehen in eine Krebserkrankung überging!

Am eingehendsten beschäftigte sich dann mit dieser Krankheit Louis Wickham, der die Resultate seiner Untersuchungen zuerst in mehreren Artikeln<sup>3)</sup> und dann in einer zusammenfassenden Monographie<sup>4)</sup> niederlegte. Die Paget'sche Erkrankung der weiblichen Brustwarze beginnt, nach Wickham, anatomisch mit einer peripheren Wucherung der epidermoidalen Schicht. Im Stratum corneum findet eine vermehrte Abschuppung statt, der Papillarkörper ist entzündet, die Papillen verlängert.

In den Malpighi'schen Zellen, auch in den Milchgängen, finden nun Wickham die „Darier'schen Körperchen“, runde Gebilde intracellulär liegend, oft von einer doppelt konturierten Membran umgeben, etwas größer als die Zelle, so daß die infizierte Zelle größer

<sup>1)</sup> Sur une forme non décrite du cancer du sein (Soc. de Biologie, 1854, p. 15). Deux observations pour servir à l'histoire anatomique des hypertrophies du sein des granulations grises du poulmon (Soc. de Biologie, 1855, p. 58). Sur deux nouvelles observations de tumeurs hétéradéniques et sur la nature du tissu qui les compose (Soc. de Biologie, 1854, p. 209). Mémoires sur deux nouvelles observations de tissu hétéradénique (Soc. de Biologie, 1855, p. 210).

<sup>2)</sup> St. Bartholomews Hosp. Rep., 1874, p. 87.

<sup>3)</sup> Arch. de Méd. expér., II, 1890, p. 46. Brit. med. Journ., 1890. S. 15. Contribution à l'étude des Psorospermoses cutanées et de certaines formes de l'anus (Paris 1890 (Mason)).

<sup>4)</sup> Maladie de la peau dite maladie de Paget. Thèse. Paris 1890. 186 S. 4 Tafeln.

erscheint. Im Inneren befinden sich entweder Protoplasma mit Kern, oder Sporen.

Wickham selbst legt auf die Bezeichnung dieser Gebilde keinen Wert, er nennt sie bald „Psorospermies“, bald „Coccidies“, bald „Kystes“.

Wickham beschreibt die „Corpuscules“, die er oft zahlreich in den Psorospermien vorfand, folgendermaßen:

„ils étaient séparés ou plutôt unis par des bandes protoplasmiques et offraient un contour très net et dans leur intérieur des grains assez gros. Les corpuscules semblent bien avoir la signification de pseudo-navicelles.“

In einer Abbildung dieser Gebilde erklärt er: „dans l'une d'elles (Zellen) B, dont le noyau C est conservé et repoussé on remarque une psorospermie A franchement contenu dans son intérieur.“

Der Zellkern ist also erhalten und wird vom Parasiten beiseite platt gedrückt.

Das zweite Stadium der Paget'schen Krankheit besteht nun in einer Ulceration und Einziehung der Mamilla, das dritte Stadium führt zur Entwicklung eines Plattenepithelkrebses.

Aus Nöggerath (nach Wickham): Darier'sche Körperchen.

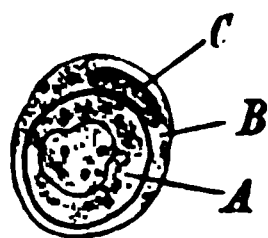


Fig. 18.

Wickham impfte sich selbst mit dem Impfmateriel der erkrankten Haut, aber mit negativem Erfolge, doch behauptete Wickham, daß die Parasiten 16 Tage lang auf feuchtem Sand lebend und unverändert bleiben, während die Epithelien macerierten. Auch Darier<sup>1)</sup> will Kulturen dieser Parasiten erlangt haben, doch blieben die Impfversuche mit diesen ebenfalls resultatlos. Die Befunde Darier's und Wickham's bei der Paget'schen Krankheit wurden bestätigt von Mansuroff,<sup>2)</sup> Vincent,<sup>3)</sup> Ruffer und Plimmer<sup>4)</sup> und A. Korotneff.<sup>5)</sup> Alle diese Autoren sprachen sich auch für die parasitäre Natur der Darier'schen Körperchen aus.

Bevor wir nun weiter untersuchen, ob die Darier'schen Körperchen echte Parasiten vorstellen, und ob sie als die Krankheitserreger der Paget'schen Krankheit anzusehen sind, müssen wir erst erörtern, in welchem Verhältnis diese Krankheit zur Krebskrankheit steht.

Darier selbst bezeichnete die Paget'sche Krankheit als „Maladie précancéreuse“; auch Unna<sup>6)</sup> hält die Paget'sche Krankheit für eine die Krebserkrankung vorbereitende Krankheit, zumal auch Pick<sup>7)</sup> ein solches ekzematöses Vorstadium am Penis mit Phimosis und darauf folgender Krebsentwicklung beschrieben hat.

Zieler<sup>8)</sup> will beobachtet haben, daß die Paget'sche Krankheit stets in Carcinom übergehe.

<sup>1)</sup> Soc. de Biologie, 14. April 1889. (Cfr. auch Congrès de Chirurgie, 1891.

<sup>2)</sup> Annales de Dermatologie, II, 1891, 5. (Cfr. auch Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1891, S. 328.)

<sup>3)</sup> Comptes rend. hebdomad. biol., 1890, 9.

<sup>4)</sup> Journal of Pathol. and Bacter. Juni 1893 und Oct. 1893.

<sup>5)</sup> Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893. 4<sup>o</sup>, 33 S. mit 4 kolorierten Tafeln.

<sup>6)</sup> Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.

<sup>7)</sup> Prager med. Wochenschr., Juni 1891.

<sup>8)</sup> Ueber die unter dem Namen „Paget disease of the nipple“ bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehungen zum Carcinom: Virchow's Archiv, Bd. 177, 1904, S. 293.

Andere Autoren jedoch hielten die Paget'sche Krankheit selbst für eine Krebserkrankung oberflächlicher Art.

In diesem Sinne sprach sich zuerst Thin<sup>1)</sup> aus. Auch Török,<sup>2)</sup> Tillmann's,<sup>3)</sup> Karg<sup>4)</sup> und Jacobaeus<sup>5)</sup> glaubten in der Paget'schen Krankheit schon ein fertiges Carcinom zu sehen, wenn auch sehr oberflächlicher Art. Domergue<sup>6)</sup> hielt die Paget'sche Krankheit ebenfalls für ein „Épithéliome pavimenteux lobulé du type adulte“. Besonders Karg glaubte auch den histologischen Beweis für seine Behauptung zu erbringen; denn er fand einen regelrechten Alveolus mitten im Bindegewebe.

Der Verlauf der anatomischen Entwicklung dieser Krankheit ist, nach Karg, folgender: Zuerst erscheinen einzelne Zellen im Epithel mit dunklem Kern und hellem Protoplasmahof. Diese Zellen sind, nach Karg, schon echte Krebszellen. Es beginnt dann ein regelloses Wachstum, das lange Zeit auf das Epithel beschränkt bleiben kann. Ein Einbruch in das Bindegewebe findet überhaupt nicht statt oder nur an wenigen Stellen. Es gibt also, nach Karg, Epithelkrebse der Haut, deren Entwicklung nur in der Epidermis vor sich geht!

Da die Paget'sche Krankheit in so inniger Beziehung zum Krebse steht, ist es auch von großer Wichtigkeit, die eigentliche Natur der Darier'schen Körperchen zu ergründen.

Nur wenige Forscher sprachen sich, wie wir gesehen haben, für die parasitäre Natur dieser Gebilde aus, die meisten nahmen eine ablehnende Haltung an.

Was stellen nun diese Gebilde eigentlich dar?

Kiener (Montpellier)<sup>7)</sup> war der Ansicht, daß die Darier'schen Körperchen auf folgende zwei Prozesse zurückzuführen wären:

1. . . . à une déviation pathologique de processus de kératinisation. Die Epidermiszelle erleidet eine glasige Umwandlung ihres Protoplasma.

2. . . . à une déviation du processus de karyokinèse. Die degenerierte Zelle wird ausgetrieben, und es bleibt dann ein Loch.

Auch Karg<sup>8)</sup> glaubt, daß diese Gebilde Erscheinungen der Zellmitose wären.

Borrel<sup>9)</sup> hielt die rundlichen, den Zellkern komprimierenden Gebilde für das Produkt einer endogenen Zellneubildung.<sup>10)</sup> Die frei im Gewebe liegenden Gebilde von der Größe einer oder mehrerer Epithelzellen mit dicker, hyaliner Grenzmembran, hält Borrel für Erscheinungen einer Zelldegeneration.

Auch Ribbert<sup>11)</sup> sah diese Gebilde, erklärte sich aber durchaus

<sup>1)</sup> Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumours with which it is found associated: Brit. med. Journ., 1881.

<sup>2)</sup> Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1892.

<sup>3)</sup> Archiv f. klin. Chirurgie, 1895, Bd. 50, S. 507.

<sup>4)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34.

<sup>5)</sup> Paget disease und sein Verhältnis zum Milchdrüsencarcinom. Virchow's Archiv, Bd. 178, 1904, S. 124.

<sup>6)</sup> l. c. S. 376.

<sup>7)</sup> Verhandl. des X. intern. med. Kongr., 1890, Bd. II, S. 114.

<sup>8)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.

<sup>9)</sup> Arch. de Méd. expér., II, 1890.

<sup>10)</sup> Wir kommen auf diesen Prozeß später noch zurück!

<sup>11)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1891. S. 1179 ff.

gegen die Parasitennatur derselben. Woher diese Gebilde kommen und weshalb sie entstehen, dafür konnte er allerdings noch keine Erklärung finden; er glaubte aber, daß es sich um eine Kernmetamorphose handle, wobei eine Verklumpung des Chromatins und ein Zusammenlaufen in homogene Tropfen stattfindet.

Sehr vorsichtig sprach sich über diesen Punkt Neißer<sup>1)</sup> aus, aber auch er neigt zu der Annahme, daß die Darier'schen Körperchen keine Parasiten wären, da sie in den Metastasen nicht zu finden seien.

Ebenso wie bei der Darier'schen Hautkrankheit hält Petersen<sup>2)</sup> auch die bei der Paget'schen Krankheit gefundenen Körperchen für Degenerationsprodukte der verhornten Zelle, eine Ansicht, die auch Fabry<sup>3)</sup> und Fabre-Domergue<sup>4)</sup> teilen. Ähnlich wie Petersen glaubt Domergue nachgewiesen zu haben, daß bei dem Verhornungsprozeß<sup>5)</sup> die keratinisierten Zellen platt gedrückt werden, und daß dabei entweder die ganze Zelle, oder nur die Peripherie, oder das Protoplasma, oder der Kern keratinisieren kann, wodurch Bilder entstehen, die leicht zu falschen Deutungen Veranlassung geben können.

Verhornt die ganze Zelle — das ist die physiologische Form des Verhornungsprozesses — dann nimmt die Zelle alle möglichen Formen an, selbst die der sog. „Globes épidermiques“, wodurch Parasitenformen vorgetäuscht werden.

Verhornt nur die Peripherie, dann entsteht eine Cystenform; eine Verhornung des Protoplasma kommt bei dem „Syncytium cornée“, nach Domergue, vor.

Jacobaeus<sup>6)</sup> hielt die Paget-Zellen für eingewanderte Drüsenkrebszellen.

Auf eine Art von epithelialem Oedem führt Unna<sup>7)</sup> die Entstehung der „Darier'schen Körperchen“ bei der Paget'schen Krankheit zurück.

Nach Unna wandeln sich bei der Paget'schen Krankheit die Stachelzellen in farblose, beweglichere Epithelien um, welche zu ödematösen Klümpchen aufquellen, die keine Verhornung mehr eingehen und lose übereinander geschichtet fortwährend der Abstoßung anheimfallen. Durch den Faserverlust entsteht ein Auseinanderfallen der Epithelien; durch diesen Prozeß entstehen Bilder, wie bei der Darier'schen Hautkrankheit und dem Krebsanfang.

Was bei der Darier'schen Krankheit die hyaline Quellung an den trocknen Epithelien bewirkt (cfr. S. 563), das entsteht bei der Paget'schen Krankheit durch das Zellenödem; die ödematöse Beschaffenheit der Zellen bei dieser Krankheit verhindert das Auftreten von Keratohyalin, welches bei der Darier'schen Krankheit, nach Unna, so überzeugend die Epithelnatur der fraglichen Zellen dartut.

Auch Zieler<sup>8)</sup> führt die Entstehung der Darier'schen Gebilde,

<sup>1)</sup> Archiv f. Dermatol. und Syphilis, 1892, S. 1001.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 563.

<sup>3)</sup> Archiv f. Dermatol. und Syphilis, 1894.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

<sup>5)</sup> Cfr. auch über den Verhornungsprozeß, S. 458.

<sup>6)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 178, S. 124.

<sup>7)</sup> Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. S. 737—45. Cfr. auch Artikel: „Psorospermiosis“ in Eulenburg's Realenzyklopädie, 3. Aufl., Bd. 19, S. 525.

<sup>8)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 177, 1904, S. 293.



Török dies durch Imbibition der Zelle mit Lymphe entstehen läßt. Durch diesen Umstand werden die Zellen schwach und sind deshalb nicht so aktiv, wie die echten Krebszellen.

Auch Karg<sup>1)</sup> glaubt die Präpariermethode für die irrigen Deutungen verantwortlich machen zu müssen. Die Körperchen können z. B. auch in das Protoplasma eingestülpt sein; die hellen Räume, in denen diese Körperchen liegen, sieht Karg als ein Kunstprodukt, als Folge eines Schrumpfungsprozesses der Alkoholhärtung ein.

Echte Parasiten sind, nach Karg, auch lebenskräftiger, haben einen bläschenförmigen, gut differenzierten Kern und ein gekörntes Protoplasma mit lebhafter Bewegung.

Darier's und Wickham's Parasit entspricht, nach Karg, mehr einer hyalinen Scholle, der Kern einem Chromatinklumpchen.

Auch die Färbung spricht, nach Karg, mehr zugunsten von Epithelzellen; Prokeratin und Eleidin werden in normalen Zellen durch Karbolfuchsin rot gefärbt, ebenso auch die Darier'schen Körperchen, während diese beiden Substanzen, nach Petersen,<sup>2)</sup> bei Psorospermien niemals gefunden worden sind.

Daß übrigens die Darier'schen Körperchen nicht ausschließlich bei der Darier'schen Hautkrankheit resp. der Paget'schen Krankheit vorkommen, ist von vielen Autoren nachgewiesen worden.

So fanden z. B. Buzzi und Miethke<sup>3)</sup> derartige Körperchen bei einem Falle von Angiokeratom, Unna<sup>4)</sup> in Hauthörnern, Petersen<sup>5)</sup> in spitzen Condylomen und beim Lupus verrucosus, ebenso auch Ducrey und Oro,<sup>6)</sup> Karg<sup>7)</sup> bei der Hauttuberkulose und Virchow<sup>8)</sup> in einfachen, epidermoidalen Zellen und in Perlgeschwülsten.

Auf Grund aller dieser Einwände glaubte Darier schließlich selbst nicht mehr an der parasitären Natur seiner Gebilde festhalten zu können.

Er gab schließlich selbst zu,<sup>9)</sup> daß er infolge mangelhafter Technik Täuschungen ausgesetzt gewesen sei. Er schließt sich in bezug auf die Deutung seiner Gebilde mehr der Ansicht Unna's an, daß die Stachelzellen der Epidermis ihre Faserung verlieren, und so zu Täuschungen Veranlassung geben. Darier nannte diese Zellen „Cellules dyskératosiques“.<sup>10)</sup>

Trotzdem nun Darier selbst diese Erklärung schon abgegeben hatte, glaubten doch noch späterhin immer und immer wieder einzelne Autoren die parasitäre Natur der Darier'schen Körperchen bekämpfen zu müssen, wie z. B. Ehrhardt<sup>11)</sup> u. a.

Etwas mehr Literaturkenntnis würde hinreichen, um die Zahl der Schriften, Beobachtungen und Erörterungen auf diesem Gebiete

1) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 34, 1892.

2) Zentralbl. f. Bakteriologie, 1893, Nr. 15.

3) Monatshefte für prakt. Dermatologie, 1891, Bd. 12, S. 9 und 59.

4) Histopathologie der Haut.

5) Zentralbl. f. Bakt., 1893, Nr. 15.

6) Cfr. Referat in: Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 15, S. 647.

7) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.

8) Virchow's Archiv, Bd. 127.

9) Note sur l'anatomie et pathologie de la maladie dite psorospermose foll.

10) Annales de Dermatologie, 1896, p. 742.

11) Cfr. La pratique dermatologique von Besnier, Brocq und Jaquet, III, 1902.

Ueber Paget disease: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 54, 1900.



auf ein geringeres Maß zurückzuführen. Vieles schon einmal Durchdachte und Veröffentlichte brauchte dann nicht noch einmal nachgedacht zu werden!

Die Parasitennatur der Darier'schen Körperchen bei der Darier'schen Hautkrankheit und der Paget'schen Krankheit ließen sich also nicht begründen.

Schon, bevor Darier und Wickham ihre Beobachtungen in bezug auf die Parasitennatur der von ihnen beschriebenen Körperchen veröffentlichten, hatte Malassez<sup>1)</sup> Gebilde in echten Epitheliomen beschrieben, die er als Psorospermien auffaßte.

Sein Schüler Albarran,<sup>2)</sup> der Psorospermien und Coccidien ebenso wie Wickham, als identische Bezeichnungen gebrauchte, demonstrierte nun in der Sitzung vom 6. April 1889 in der Société de Biologie zu Paris 2 Kiefertumoren mit cystischen Ausbuchtungen, die er als „carcinomes de la mâchoire à type corné, mais d'origine parodontaire et sans connexion avec la peau“ bezeichnete, die Epithelien hatten ihre normale Struktur behalten. In dem subepithelialen Bindegewebe fand er rundliche Gebilde, die den Darier'schen Körperchen sehr ähnlich sahen, und die Albarran als Psorospermien respektive Coccidien ansprach:

„La plupart de ces Psorospermies, sagt Albarran, présente la forme d'une cellule arrondie, ou légèrement ovale, pourvue d'un seul noyau central, muni souvent d'un nucléole bien distinct.“

„Ces organismes, sagt er ferner, sont facilement reconnaissables au double contour de leur membrane d'enveloppe, séparée par un espace clair du protoplasma rétracté autour du noyau central; quelques-uns présentant deux noyaux!“

In einem Blasenepitheliom konnte Albarran noch eine andere Form dieser Gebilde beobachten ... représenté par un grand kyste ovale contenant une grande quantité de corpuscules nucléaires incurvés. Diese Form faßte Albarran als ein Entwicklungsstadium der Psorospermien auf. Die Nachbarzellen dieser Cysten sind durch den Druck flach gedrückt.

Seine Präparationsmethode bestand in Einbettung in Alkohol und 1proz. Osmiumsäure zu gleichen Teilen 24 Stunden lang, dann Entwässerung, dann Härtung in Alkohol und Färbung mit Pikrokarmín.

Die Beschreibung Albarran's ist fast identisch mit der von Wickham. Bestätigt wurden diese Befunde Albarran's in Epitheliomen von Vincent,<sup>3)</sup> Hasche<sup>4)</sup> und Noeggerath.<sup>5)</sup> Die

<sup>1)</sup> Nach Mitteilungen Albarrans (Verh. des 10. internat. med. Kongr., 1889, Bd. III, S. 240) bereits im Jahre 1885. Cfr. auch die Arbeiten von Malassez: Sur les psorospermioses (Soc. de Biol., 1889, p. 236); Sur la présence des psorospermies dans les tumeurs épithéliales (Soc. de Biol., 1892, p. 183) und Arch. de Méd. exp. et de Biol., II, 2, 1890, p. 302.

<sup>2)</sup> Sur les tumeurs épithéliales, contenant des Psorospermies (Soc. de Biol., 1889, p. 65). Cfr. auch Sem. méd., 1889, p. 117.

<sup>3)</sup> Sur la présence d'éléments semblables aux psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux (Soc. de Biol., 1890, p. 121). Les psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux (Annales de Micrographie, 1890, p. 105).

<sup>4)</sup> Les Coccidies dans les cancers épithéliaux (Union méd. du Nord-Est, T. IV, p. 371) und Soc. de Biol., 1890, p. 637.

<sup>5)</sup> l. c. S. 568.





echten Krebsgeschwülste daraufhin zu untersuchen, o etwa auch bei dieser Erkrankung Parasiten aus der Reihe der zoen eine Rolle spielten.

Die Untersuchungen stießen jedoch insofern auf große Schwierigkeiten, als die Kenntnisse von dem morphologischen und biologischen Verhalten dieser niederen, tierischen Organismen recht mangelhaft waren. Protozoen, Psorospermien, Coccidien waren, wie wir heute haben, identische Begriffe.

Dazu kommt, daß die Mediziner, die auf diesem Gebiete arbeiteten, keine Zoologen, und die Zoologen keine Mediziner waren, fern angebliche Parasitenbefunde zu gleicher Zeit in 2—3 und mehr Zeitschriften veröffentlicht wurden, so daß z. B. bis zum Jahre 1894 (Adler<sup>1)</sup>) bereits 84 Abhandlungen über Parasitenbefunde in einer Reihe der Protozoen in Krebsgeschwülsten vorhanden waren. Die Literatur über diesen Gegenstand hat einen derartigen Umfang angenommen, daß man kaum mehr eine Uebersicht gewinnt. Eine große Verwirrung entstand noch dadurch, daß viele Forscher dieselben Gebilde beobachtet haben, aber infolge mangelhafter zoologischer Kenntnisse diesen Gebilden stets einen anderen Namen gegeben haben; da nun leider eine solche Namensgebung nicht aus der Literatur wieder ausgemerzt werden kann, so stehen wir heute einer großen Fülle solcher wissenschaftlicher Benennungen gegenüber, die zu vielen Täuschungen Veranlassung gegeben haben. Bevor wir also die einzelnen parasitären Krebsbefunde näher erörtern, wollen wir wohl angebracht, zuerst einen kurzen Ueberblick über den Entwicklungsgang unserer Kenntnisse von dem morphologischen und biologischen Verhalten dieser Lebewesen zu geben.

Unter der Bezeichnung „Protozoa“ hatte bekanntlich bald eine Gruppe von niederen, tierischen Lebewesen zusammengefaßt, welche sich durch Kleinheit und durch Einfachheit ihrer Organisation von anderen Tiergruppen unterscheiden und sich nur sehr unklar von den niederen, pflanzlichen Wesen abgrenzen lassen.<sup>2)</sup>

Bekannt als Schmarotzer waren diese Lebewesen schon durch die Arbeiten von Leuckart,<sup>3)</sup> L. G. Neumann,<sup>4)</sup> Chardac,<sup>5)</sup> Bütschli<sup>6)</sup> u. a. wurden diese Parasiten in unserm Verständnis näher gebracht, doch wurden sie allgemein als harmlose Schmarotzer angesehen; nur einigen dieser Schmarotzer wurde eine krankmachende Wirkung, besonders bei Tieren, zugeschrieben.

Allgemein teilte man die Protozoen in drei große Klassen, nämlich in Rhizopoden, Sporozoen und Infusorien.

Für die Krebsforscher handelte es sich nun hauptsächlich darum, die Protozoen genauer zu untersuchen, die in Zellen, besonders in den Epithelien schmarotzen.

<sup>1)</sup> Protozoa and Carcinoma: Americ. Journ. Januar 1894.

<sup>2)</sup> Cfr. Artikel: Protozoen von Günther in Eulenburg's Realencyklopädie Bd. 19, S. 460. Die Literatur über diesen Gegenstand bis zum Jahre 1894 findet sich in den Arbeiten von Kruse und Pasquale (Zeitschr. f. Hygiene, 1894) ferner bei Janowski (Zentralbl. f. Bakteriologie, 1897, XXI, p. 252).

<sup>3)</sup> Die Parasiten des Menschen. Leipzig 1879—1890.

<sup>4)</sup> Traité des maladies parasitaires non microbiennes chez les animaux. Paris 1888.

<sup>5)</sup> Traité de Zoologie med., 2 Bände, 1889/90.

<sup>6)</sup> Dr. H. G. Bronn's Klassen und Ordnungen des Tierreichs, 1882—1893.

Einer der ersten Autoren nun, der sich intensiv mit dieser Frage beschäftigte, war Ludwig Pfeiffer, der als ein Pfadfinder auf diesem dunklen Gebiete anzusehen ist (cfr. auch S. 560).

Pfeiffer war der erste Forscher, der pathogene Gregarinen in Krebsgeschwülsten beschrieb,<sup>1)</sup> und wenn diesem Forscher auf diesem damals noch unerforschten Gebiete auch viele Irrtümer und falsche Deutungen unterliefen, so schuf Pfeiffer doch die Grundlage, auf der spätere Forscher weiter bauen konnten.

Wir müssen uns deshalb zunächst mit den Arbeiten dieses Forschers etwas eingehender beschäftigen.

Ein Compendium der parasitären Protozoen existierte bis dahin noch nicht. Pfeiffer war der erste Autor, der eine derartige, zusammenhängende Darstellung auf Grund eigener und fremder Forschungen veröffentlichte.<sup>2)</sup>

Pfeiffer konnte nun aus der Zahl der bisher bekannten und beschriebenen Protozoen drei Gruppen aussondern, die als Zellschmarotzer anzusehen wären.

Zu der ersten Gruppe rechnete Pfeiffer die Coccidien, die Klossia und die Eimeria.

Diese Schmarotzer verursachen, nach Pfeiffer, eine örtlich beschränkte Epithelinfektion, ohne Weiterverbreitung in andere Elementarzellen, sie erzeugen Epithelhypertrophien, haben aber nicht die Bedeutung, die man ihnen für das Epithelioma contagiosum bei Menschen und Vögeln, bei Malaria und Carcinom beigelegt hat.

Pfeiffer bediente sich bei seiner Präparationsmethode keiner Agentien, sondern nur des Delafield'schen Hämatoxylin, welches Kern und Zellkörper färbt; das Präparat selbst wurde durch „Wachsfüßchen“ vor mechanischen Veränderungen und Beschädigungen geschützt.

Die Untersuchung geschah stets auf einem erwärmbaren Objektisch!

Die Coccidien hatte man stets am besten an der Psorosperrnienkrankheit der Kaninchenleber studieren können.<sup>3)</sup> Das „Coccidium oviforme“ war ein ziemlich gut gekannter Parasit, charakterisiert durch seine Form, durch den Mangel an Vakuolen, durch die bestimmte Form der Sporoblasten und Sporen, sowie durch den Austritt sichelförmiger Keime aus den Sporen mit entwickelten Kernzuständen.

Pfeiffer zählte die Coccidien zu den Gregarinen resp. zur Sporozoenklasse.

Einen Epithelschmarotzer aus dieser Parasitenklasse in der Niere der Gartenschnecke, die zu einer Hypertrophie der Epithelzelle führte, entdeckte Hermann Klob,<sup>4)</sup> der das Eindringen dieses Schmarotzers in die Epithelzelle in der Form eines sichelförmigen Keimes gut beobachten konnte.

<sup>1)</sup> Beiträge zur Kenntnis der patholog. Gregarinen (Zeitschrift f. Hygiene, Bd. V, 1888).

<sup>2)</sup> Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890. 8°. 100 S. mit 34 Abbildungen im Text und 1 Tafel. Bis zum Jahre 1895 noch 5 Nachträge.

<sup>3)</sup> Wir kommen noch später auf diese Erkrankung zurück.

<sup>4)</sup> Entwicklungsgang der Epithelinfektion bei *Helix hortensis*: Senckenberg'sche Abh., Bd. I, 1855/56. Cfr. auch Aimé Schneider: Arch. de Zool. expér., XI, p. 77.

Der von Th. Eimer<sup>1)</sup> in der Niere der Maus entdeckte Epithelschmarotzer gleicht, nach der Beschreibung dieses Forschers, zuerst den Sicheln der Klossia. Der Parasit besitzt ein helles, schwach gekörntes Protoplasma, in dem ein Kern mit Kernkörperchen sichtbar ist, und eine einfache Hülle. Der Parasit teilt sich innerhalb der Zelle in 2—8 Kugeln, aus denen dann die sichelförmigen Keime entstehen. Das Epithel wird durch diesen Parasiten zerfressen.

Beim Menschen fand Eimer diesen Parasiten zweimal in den Becherzellen des Darmrohrs.

Die Differenzierung zwischen der Klossia und der Eimeria haben wir hauptsächlich den Untersuchungen Schneider's<sup>2)</sup> zu verdanken. Bis dahin waren alle diese Gebilde als „eiförmige Psorospermien“ beschrieben worden.

Wie schon vorhin erwähnt, rechnete Pfeiffer die Coccidien zu den Gregarinen resp. Sporozoen.

Ueber das biologische Verhalten der Gregarinen hatte man zu dieser Zeit ebenfalls durch die Untersuchungen Aimé Schneider's<sup>3)</sup> einigen Aufschluß erhalten. Nach Beobachtungen dieses Forschers leben die Gregarinen frei und sind nur im Jugendzustande intracelluläre Schmarotzer. Der in die Epithelzelle eingedrungene Keim schiebt rasch beim Wachstum zwei Glieder in das Lumen des Darms hinaus, in welche sein Kern nachrückt. Der Kopf der Gregarine bleibt in der zerstörten Zelle zurück. Die beiden neuen hinzugekommenen Glieder ernähren sich selbständig auf osmotischem Wege, encystieren sich zur Fortpflanzung und wachsen zu einer Cyste an mit komplizierten Einrichtungen zum Ausstreuen der massenhaften Sporen! In den Sporen entstehen außerhalb des Wirtes die sichelförmigen Keime, welche die Neuinfektion anderer Tiere vermitteln. Die Gregarinen passen sich dem Zellwirt an.

Die Coccidien stehen, nach Pfeiffer, auf einer tieferen Entwicklungsstufe, leben nicht frei, es fehlt ihnen auch der komplizierte Sporoduktenbau der Cysten.

Im einzelnen schildert nun Pfeiffer den Lebenslauf einer Coccidie, wie er z. B. von der Eimeria in der Niere der Maus bekannt war.

Zunächst findet eine Anpassung des Parasiten an die Größe der Epithelialzelle statt. In einer Zelle finden sich oft 1—15 und noch mehr Parasiten, die alle von außen kommen; aber von allen diesen in die Zelle eingedrungenen Parasiten kommt nur einer zur Reife, die anderen verkümmern. Der Kern der Zelle ist zunächst noch erhalten, wächst der Parasit, dann zerfällt der Kern und wird resorbiert. — Die sichelförmigen Keime dringen aktiv in das Epithel der Niere ein und verursachen eine lokale Infektion. Das Ergebnis dieser Infektion besteht in einer Nierenschrumpfung.

Eine zweite Gruppe von Zellschmarotzern aus der Reihe der Protozoen fand Pfeiffer in den von ihm als „Sporidien“ benannten Parasiten, die er in Sarko-, Myxo- und Mikrosporidien einteilte. Diese Parasiten sind, nach Pfeiffer, nur ausnahmsweise auf eine bestimmte Zellform und auf bestimmte Organe beschränkt.

<sup>1)</sup> Ueber die ei- oder kugelförmigen sog. Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg 1870.

<sup>2)</sup> l. c. S. 573.

<sup>3)</sup> Tablettes zool., I, p. 107.



bildet sich ein neuer Schmarotzer, der später als Amöbe ausschlüpf und die Nachbarzellen infiziert.

Die Mikrosporidien sind nicht auf die Epithelzellen angewiesen

Als dritte Gruppe von Zellschmarotzern stellte Pfeiffer die zu seiner Zeit noch wenig erforschten Hämocyten- und Leukocyteninfektionen auf, die durch Flagellaten (Hamster), Plasmodien, Trypanosomaformen etc. stattfinden.

Auf Grund dieser Untersuchungen und Kenntnisse von den parasitären Protozoen versuchte nun Pfeiffer die parasitäre Aetiologie des Krebses zu begründen.

Pfeiffer war wohl der einzige Autor, der nicht nur Arzt sondern auch einer der hervorragendsten Forscher auf dem Gebiet der Protozoenkunde war. Deshalb verdienen seine Ausführungen, obwohl dieselben, wie wir sehen werden, vielfach irrig waren, dennoch große Beachtung.

Bei keinem Problem sind Forscher so vielen Irrtümern ausgesetzt gewesen als bei der Erforschung der Aetiologie des Krebses. Aber auch diese Irrtümer sind einer Schilderung wert, damit künftige Forscher die Klippen kennen lernen, an denen so viele hervorragende Männer gescheitert sind.

Pfeiffer war einer der ersten Autoren, der auf die Uebereinstimmung im Aufbau der durch Sporozoen erzeugten Tumoren mit den Carcinom- und Sarkomgeschwülsten aufmerksam machte.

Nach Pfeiffer<sup>1)</sup> gibt nur der Zellenparasitismus Aufklärung über die Entstehung der Geschwülste. In dieser Beziehung widmete Pfeiffer seine Aufmerksamkeit besonders den „Sporozoen“, die als Schmarotzer schon lange bekannt waren, Parasiten, die auch in Geweben vorkommen, geschwulstartige Erscheinungen hervorzurufen.

Die Sporozoen bilden, wie wir schon oben (S. 572) erwähnt haben, die zweite große Gruppe aus der Protozoenklasse.

Pfeiffer teilte die Sporozoen ein in: Gregarinida, Coccidiidae, und Sporidia.

Den Kreislauf und die Entwicklungsstadien der Sporozoen hatte Pfeiffer besonders in den Zellen von Amphibien und Fischen verfolgt. Ein Keim — ein sichelförmiges Körperchen — wandert in eine Epithelzelle des Wirtes ein, verdrängt und zerstört den Kern, die Zelle vergrößert sich, die Spore wächst sich zu einer Cyste aus mit deutlicher Membran und anfänglich mit granuliertem Inhalt.

Es findet dann eine Differenzierung in Sporoblasten (Sporozoen erster Ordnung) statt, in diesen entstehen wieder die sichelförmigen Sporen (Sporen zweiter Ordnung)!

Die Anzahl dieser Sporen zweiter Ordnung bildet ein für die verschiedenen Gattungen charakteristisches Merkmal!

Die Umhüllung der Cyste und die der Sporoblasten platzt. Die Sporozoen werden frei und dringen dann, da sie Eigenbewegung haben, in neue Zellen ein. Dann beginnt der Kreislauf von neuem.

Ueber das biologische Verhalten der Gregarine und über die Art, wie die Zellinfektion stattfindet, haben wir schon vor-

<sup>1)</sup> Untersuchungen über den Krebs. Die Zellerkrankungen durch Sporozoen. Mit 62 Textabbildungen und einem Atlas von 80 Mikrophotogrammen. Jena 1890. Ueber die anderen Arbeiten Pfeiffer's auf dem Gebiete der Krebslehre cfr. Beckmann, Die Carcinomliteratur. Berlin 1901. S. 152.



Alle diese Schlangbildungen enthalten nun einen Inhalt, der, auf verschiedenen Wachstumsstadien, täuschend einer Epithelze vom Typus des Drüsengewebes gleicht.

Im Sarcosporidienschlauch (Miescher'schen Schlauch) lebt der Parasit als Sichelkeim einer Rundzelle. Sobald der Schlauch platzt, und der Keim frei wird, nimmt er durch an der Zelleboide Bewegung eine Form an, die von einer jungen Epithel- oder Körperzelle nicht zu unterscheiden ist.

Ebenso verhält es sich mit den Mikrosporidien- und Myxosporidienschläuchen.

Pfeiffer behauptet nun, daß für den Krebs das prinzipielle Wuchern von Epithelzellen nicht mehr aufrecht erhalten wäre, es könne eben so gut der Amöbosporidienschlauch Parasitenzellen enthalten, wo der platzende Sarcosporidienschlauch Epithelcarcinomzelle vortäuschen kann.

Unter Schlangbildung verstand Pfeiffer die Anfüllung von Muskelzellen mit Parasiten oder neuen Muskelzellen.

Nun unterscheidet man bei der physiologischen Muskelzellenneubildung mehrere derartige Schlangbildungen:

1. Den Felix'schen Zellkernschlauch. Dieser ist eine Embryonalfaser. Die Muskelbildungszelle hat nur eine mediale Kernreihe, es findet nur ein Längenwachstum statt. Diese Schläuche verlieren sich nach dem dritten bis fünften Embryonalmonat.
2. Die Weismann'sche Kernreihenfaser (1861) entsteht durch eine postembryonale Vermehrung der Muskelzelle durch Längsteilung.
3. Die Kölliker'sche Muskelknospe<sup>1)</sup> bildet ein Nest aus jungen Muskelzellen, welches nach der Ausbildung mehrfacher Kernreihen und unter Längsteilung der Mutterzelle zusammenkommt.

Unter pathologischen Verhältnissen bilden sich die Neumann-Nauwerck'schen Muskelzellenschläuche, und zwar nach Muskelverbrennungen am fünften Tage. Es findet ein Zerfall der



Fig. 19.

Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Miescher'scher Schlauch vom Pferde. Dauerschlauch bei a an der r. Seite, die anderen Muskelzellen sind mit Zoosporen im Amöboidstadium besetzt. In b in der Mitte ein Zoosporenschlauch, c eine Amöboidzelle, d ein Muskelkern. 500fache Vergrößerung.

<sup>1)</sup> v. fr. dessen Handbuch 18-9, p. 399.





Fig. 21.

Aus L. Pfeiffer: Untersuchungen über den Krebs. Aus einem Epithelcarci des *M. pectoralis*. *a* Jüngste Muskelzellinfektionen mit erhaltenen Muskelzellen und Kernen und mit Zoosporenüberschwemmung der Interstitien. Mitosen in Parasiten der größeren Muskelzelle 1000f. Vergr. *b* Rechts oben eine wandständige Infektion des mittleren Teils einer Muskelknospe, in den beiden anderen Muskelzellen ist das Muskelzellprotoplasma aufgezehrt. 180f. Vergr. *c* Eine Stelle mit Blutgefäß und Zoosporen in den Muskelzellinterstitien 180f. Vergr. *d* Analog *a*. 180f. Vergr.

Die kleinzellige Infiltration.<sup>1)</sup> deren Entstehung schon wiederholt erörtert haben, beruht, nach Pfeiffer, auf Auswanderung der jungen Zoosporenformen.

Bei den jungen, aus den Epithelmutterzellen ausgefallenen Parasiten beobachtete Pfeiffer auf dem erwärmten Objektträger amboide Bewegungen.

Der Kern der lebenskräftigen Parasiten färbt sich leicht und hebt sich gegen den Kern der Wirtszelle gut ab.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 237, 251, 506.

**Pfeiffer** bediente sich einer Doppelfärbung der in **Flemming-scher** Lösung gehärteten Präparate (Vorfärbung des Parasitenkerns mit **wässriger Methylengrünlösung** und Nachfärbung mit **Biondi'schem Farbgemisch**).

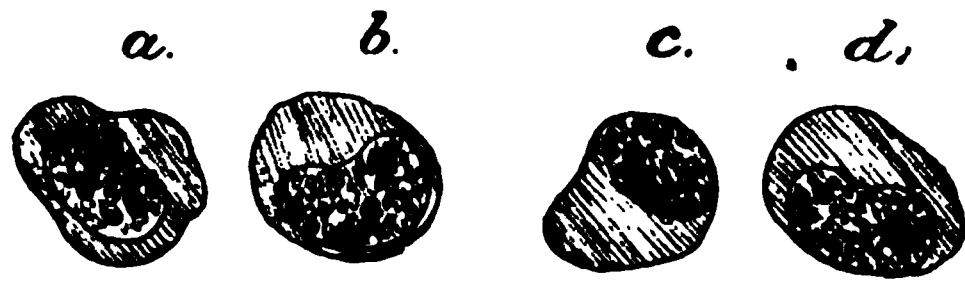


Fig. 22.

Aus **L. Pfeiffer**: Untersuchungen über den Krebs. Dauerform des Epithelialcarcinoms im Epithelgewebe. *a b c d* aus der Wirtszelle ausgefallene Amöboidformen, die auf einem gewärmten Objektträger noch stundenlang Bewegungen ausführen.

Einen experimentellen Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme, daß das Amöbosporidion der gesuchte Krebsparasit sei, hatte Pfeiffer allerdings nicht erbringen können.

„Wenn der Carcinomparasit,“ sagt Pfeiffer, „ein obligater Zellschmarotzer ist, so kann die Züchtung mittelst Kulturen nicht gelingen.“ Das Wachstum des Carcinoms im Muskelgewebe setzt junges Muskelgewebe voraus, wie es sich in der Umgebung des Epithelialkrebsses in Form von Kölliker'schen Muskelknospen und embryonalen Muskelspindeln vorfindet. Diese können nun künstlich durch Verletzungen, z. B. durch Verbrennung des *M. gastrocnemius* beim Hunde, erzeugt werden, trotzdem verliefen auch in diesem Falle die von Pfeiffer angestellten Impfversuche resultatlos.

Pfeiffer war der Ansicht, daß der Parasit ein Toxin absondert, das die verheerende Wirkung im Organismus anrichtet.<sup>1)</sup> Verimpft man nämlich, nach Pfeiffer, den von Bakterien noch nicht durchsetzten Krebsaft eines inneren Mammacarcinoms auf Kaninchen, so erfolgen dieselben Kollapserscheinungen und der Tod, wie bei der Verimpfung einer Aufschwemmung von Sarcosporidienkeimen des Schafösophagus. Diese üben auf das Muskelgewebe einen spezifischen Reiz aus, der besonders das Protoplasma und die kontraktile Substanz trifft.

Die Art der Infektion durch das Amösporidion zeigt, nach Pfeiffer, folgende drei Stadien:

1. Infektionsstadium: die jugendlichen Schmarotzer dringen in die Gewebszelle ein und bilden sich durch Teilung zu einer neuen Parasitengeneration aus.
2. Evasions- und Granulationsstadium: Auswanderung der jungen Parasiten und Infektion des vom Wirt gebildeten Granulationsgewebes, welches sich in der Peripherie infolge der Ausstreuung von Parasitenkeimen bildet (Wachstum der Geschwulst!).
3. Migrationsstadium: Auswanderung der Infektionskeime aus dem Infektionsherd wegen Mangel an Nahrung (Verbrauch der Zelle), bilden einen neuen Herd, wo junge Zellen sich befinden.

<sup>1)</sup> Vfr. auch über das Cancroin von Adamkiewicz S. 542.



Eine andere, wichtige Frage aus der Krebspathologie war die, **wie** die Parasitentheorie mit der Metastasenbildung in Einklang zu **bringen** ist.<sup>1)</sup>

Pfeiffer unterscheidet bei den Metastasen des Muskelkrebses folgende vier Stadien:

1. Die Parasiten werden durch das Blut oder durch die Lymphbahnen angeschwemmt und durch die Muskelscheiden zurückgehalten. Es findet eine embolische Verstopfung der Kapillaren statt, die Gefäßwand wird gesprengt, und die Keime überschwemmen die Umgebung der Gefäßwände (durch Photogramme will Pfeiffer dies an Serienschnitten bewiesen haben). Durch die Toxinwirkung der Parasiten findet eine Muskelzellneubildung statt, das Muskelsekundärbündel zerfällt in Muskelzellspindelchen.
2. Das Protoplasma der Muskelzellen im Muskelsekundärbündel schwindet, die Muskelscheide wird angefüllt mit den epithelartigen Parasiten.
3. Zerfall des Zentrums durch Teilung der Zellen. Auswanderung der Zellen (kleine Rundzellen mit großem Kerne!) in die Umgebung der Metastasen.

Es handelt sich hierbei, nach Pfeiffer, um keine Leukocytenwanderung; denn er glaubte die Abwesenheit mehrkerniger Leukocyten mittelst der Biond'schen Färbung nachgewiesen zu haben.

4. Zusammenfließen mehrerer kleinen Metastasen zu einer größeren.

„Ohne heterologe Sporozoen,“ sagt Pfeiffer, „gibt es **keine** homologe Gewebszellwucherung und Metastasenbildung, ohne Gewebszellwucherung keinen Parasitismus und keine Tumorenbildung!“

Ein anderes Problem, das uns in dem ganzen Abschnitt über die Epithelialtheorie beschäftigt hat, nämlich die Frage, wodurch wird die Krebsbildung an Orten, die sonst kein Epithel führen, erklärt, glaubt Pfeiffer dahin beantworten zu können, daß er, wie wir oben gesehen haben, eine Dimorphie des Parasiten annimmt (cfr. S. 579); denn das Amöbosporidion ist ja an die Epithelzelle gebunden, es muß also, nach Pfeiffer, noch eine Form dieses Parasiten geben, die auch andere Zellen als Wirtszellen heimsucht.

Bei besonders malignen Krebsformen handelt es sich, nach Pfeiffer, höchstwahrscheinlich um Amöbosporidien mit besonders niederer Entwicklung; denn auf je tieferer Entwicklungsstufe der Parasit steht, desto besser ist das Anpassungsvermögen, desto größer die Malignität!

Die Sporozoengeschwülste enthalten, nach Pfeiffer, also spezifische Elemente (Einschlüsse!), entstanden durch die Einwanderung von Keimen in junge, durch den Parasitismus neu entstandene Zellen des Körpers, an deren Stelle sie sich setzen!

Es gibt nun, nach Pfeiffer, verschiedene Arten von parasitären Einschlüssen, und zwar für Muskel-, Nerven- und Bindegewebszellen!

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 253, 450, 510, etc.

Wir haben auch schon an einer früheren Stelle erörtert.<sup>1)</sup> Pfeiffer die Bard'sche Theorie durch seinen Zellparasitismus zu erklären versuchte.

Wie wir gesehen haben, kann, nach Bard, jede Zellspezies der Sitz einer neoplastischen Zellerkrankung werden. Für jede Zellspezies gibt es eine Carcinomform, die ihr eigen ist, und der Eigentümlichkeiten des ursprünglichen Zellgewebes — eine Entwicklungsbeharrlichkeit — anhaftet. Dementsprechend müßte auch der Parasit nur je eine Zellspezies mit seiner Nachkommenschaft heimsuchen und alle anderen unbehelligt lassen.

Das ist aber, nach Pfeiffer, tatsächlich beim Zellparasitismus durch Sporozoen der Fall, was Bard, Ribbert und anderen pathologischen Anatomen unbekannt geblieben zu sein scheint.

Denn, wie wir eben auseinandergesetzt haben, unterschied Pfeiffer in der Tat spezifische Parasiten für Epithel-, Nerven- und Bindegewebszellen.

Fassen wir nun kurz das Resultat der Pfeiffer'schen Untersuchungen über die parasitäre Natur des Krebses zusammen, so ergibt sich folgendes:

Pfeiffer hielt alle Gebilde, die man bisher als Zellen ansah, für Entwicklungsphasen eines Sporozoö — nämlich des Amöbosporidions! Die gewucherten Muskel- oder Krebszellenkerne hielt er für parasitäre Gebilde. Der Schmarotzer gleicht in einem gewissen Stadium Gewebszellen (amöboide Bewegungen auf gewärmtem Objektisch!).

Die kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Krebsalveolen betrachtete er als junge, ausgewanderte Zoosporen. Dauerformen sind die cystenartigen Vakuolen.

Der Gallertkrebs verdankt seine Entstehung einer Colloidalartung des Parasiten.

Pfeiffer's Parasitentheorie stieß bald auf heftige Opposition. Pfeiffer hatte ähnlich wie Adamkiewicz (cfr. S. 539 ff.) die ganze Krebszelle für einen Parasiten erklärt, allerdings mit dem Unterschiede, daß er neben den parasitären Zellen auch epitheliale Zellen, an die der Parasit gebunden ist, anerkennt. Wir müßten hier wieder alle die Gründe anführen, die wir bereits früher erörtert haben, daß eine solche Ansicht, nach unseren heutigen Kenntnissen über die Morphologie und Biologie der Krebszelle, unhaltbar ist. Auch die amöboiden Bewegungen der Krebszelle, die leicht als parasitäre Erscheinungen gedeutet werden könnten, sind, wie wir bereits wiederholt erwähnt haben, von anderen Forschern ebenfalls beobachtet worden, aber als eine biologische Erscheinung vieler Zellen, nicht nur der Krebszelle, erkannt worden.<sup>2)</sup>

Ribbert<sup>3)</sup> hielt die Pfeiffer'schen Parasiten für umgewandelte Epithelzellen, wobei die degenerierende Zelle von einer normalen umschlossen sei. Das Protoplasma wird hyalin, und es

<sup>1)</sup> Cfr. S. 433.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 260, 421, 446.

<sup>3)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1891, 42.

entsteht ein in einer Vakuole liegender hyaliner Ballen. Die radiäre Streifung der Pfeiffer'schen Parasiten entspricht, nach Ribbert, nur dem Stachelsaum.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit den Pfeiffer'schen Befunden J. Steinhaus.<sup>1)</sup> Er fixierte die Präparate in Sublimat, färbte mit Hämatoxylin + Nigrosin + Eosin + Safranin, und fand bei dieser Färbung Gebilde, die teils im Kern, teils im Protoplasma der Zelle lagen: von Colloid ließen sich diese Gebilde gut unterscheiden. Steinhaus glaubt aber, daß diese Einschlüsse, ebenso wie die Pfeiffer'schen Befunde, auf eingeschachtelte z. T. in Degeneration befindliche Zellen zurückzuführen wären, bei denen die Inter-cellularbrücken in der Form radiärer Streifung erhalten geblieben sind. Eine andere Form von Pfeiffer'schen Parasiten beruht, nach Steinhaus, auf einer Zerstörung dieser Inter-cellularbrücken, bei gleichzeitiger Homogenisierung des Protoplasma und Verklumpung des Chromatins.

Steinhaus macht noch darauf aufmerksam, daß bei der Verhornung von Krebszellen die bei normaler Epidermisverhornung als Intermediärstadium charakteristischen Eleidinkörner fehlen (auch bei der Psoriasis ist das der Fall).

Nach Korotneff<sup>2)</sup> hätte Pfeiffer die Leukocyten mit Parasiten verwechselt. Korotneff schließt dies hauptsächlich aus der Mitteilung Pfeiffer's über die kleinzellige Infiltration, die Pfeiffer für junge Sporozoenformen erklärt hatte obwohl es doch allgemein anerkannt wäre, daß es sich bei diesem Prozeß um Leukocyten handle.

Fabre-Domergue<sup>3)</sup> hielt die Pfeiffer'schen Befunde direkt für kritiklos. Pfeiffer hätte so mannigfache Formen als Coccidien resp. Sporozoen beschrieben, selbst ganze Krebsinseln für Parasiten gehalten, daß Domergue bei seiner Protozoeneinteilung diesen Befunden keinen Platz einräumen wollte. Auch Domergue hält die Pfeiffer'schen Parasiten für Zellalterationen.

Nicht ganz so ablehnend gegen die Pfeiffer'schen Befunde speziell und gegen die Sporozoentheorie überhaupt verhielt sich Stroebe.<sup>4)</sup>

In den zentralen Partien größerer Epithelzapfen treten, nach Stroebe, oft wie mit dem Zirkel gezeichnete Höhlen auf, welche durch einen Saum von Geschwulstzellen begrenzt sind, deren Protoplasma im Verhältnis zu demjenigen der anderen dunkler und trüber erscheint.

Diese Randzellen haben glatte Konturen und sind regelmäßig nebeneinander gefügt. Im Innern befinden sich Trümmer und zu Klumpen zerfallene Geschwulstzellen ohne Kern, aber mit lanzett- und eiförmigen Schollen. Das Auftreten von Lanzettformen ist, nach Stroebe, an den Untergang des Kerns geknüpft. (Bei der Kernwanddegeneration der Leukocyten hatte Arnold das Auftreten von sichel- und lanzettförmigen, stark färbbaren Kernabschnitten beobachten können.)

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 533 und Bd. 127, S. 175.

<sup>2)</sup> Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893. 4°. 33 S. und 4 kolorierten Tafeln.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.

<sup>4)</sup> Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 1892, Bd. 11, Heft 1.

In einem Zuge spindliger Stromazellen (Mammacarcinom) fa-  
Stroebe im Innern ein dichtes Häufchen durch Safranin stark  
gefärbter, homogener Tropfen oder Kugeln.



Fig. 23.

Aus H. Stroebe: Celluläre Vorgänge in Geschwülsten.

(In Fig. 23a ist kein Kern mehr vorhanden, in Fig. 23b ist  
noch erhalten.)

Die ovalen, oder runden Körperchen sind, nach Stroebe, dur-  
aus keine Leukocyten oder rote Blutkörperchen, er hält aber die Fra-  
ge, ob es sich um Parasiten resp. Sporozoen handle, offen. Stroe-  
be glaubt mehr an eine Kombination von Parasiteninvasion und Z-  
ell-  
degeneration.

Auf Grund aller dieser Einwände kam L. Pfeiffer, der ja  
selbst zugab, wie schwer es wäre, eine Wirtszelle von einer Parasit-  
zelle zu unterscheiden, zu der Ueberzeugung, daß seine Theorie von  
der Identität der Krebszelle mit der Parasitenzelle  
(Amoebosporidion) nicht mehr aufrechterhalten werden  
könne!<sup>1)</sup>

## Allgemeiner Ueberblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von den Protozoen.

Allgemeines. Einteilung. Ectozoen und Entozoen. Biologie  
Protozoen. Einteilung der Rhizopoden. (Die Amöben und  
Myxomyceten.) Die Klasse der Mastigophora. Die Sporozoen.  
Allgemeines. Einteilung. Die Telosporidia. Die Coccidien  
(Morphologie, Biologie, Pathogenität). Die Coccidieninfektion  
der Kaninchenleber. Die Beziehungen der Coccidiose der Kan-  
chen zur Epithelwucherung resp. Carcinombildung beim Mensch.  
Karyophagus Salamandrae Steinhaus. Technik der Präparation.  
Die Gregarinen. Die Neosporidia mit ihren Ordnungen  
und Familien: Myxosporidia. Sarcosporidia und Microsporidia.  
Die Ciliophora.

Die weiteren Veröffentlichungen über Parasitenbefunde aus  
Reihe der Protozoen in Krebsgeschwülsten sind so zahlreich, daß  
jedoch so wenig präzise, daß wir, bevor wir in eine Erörterung  
diesen Gegenstand eintreten wollen, erst darüber unterrichtet  
sein müssen, wie weit augenblicklich unsere Kenntnisse über Mor-  
phologie und Biologie der Protozoen reichen.

Seit den Forschungen von Siebold, Leuckart, Bütschli,  
L. Pfeiffer u. a. ist eifrig auf diesem Gebiete weiter gearbeitet  
worden.

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 894.



Es ist hier nicht unsere Aufgabe, das ganze, ungeheuer große Gebiet über die Protozoen zu erörtern, wir wollen an dieser Stelle nur diejenigen Parasiten einer Betrachtung unterziehen, die für die Carcinomentstehung verantwortlich gemacht worden sind.

### Allgemeines über Protozoen.<sup>1)</sup>

Nach Doflein nehmen die Protozoen eine Stelle zwischen den Bazillen und den vielzelligen Tieren ein. Sie bestehen nur aus einer einzigen Zelle mit Protoplasma und einem, oder mehreren Zellkernen. (Cfr. auch S. 572.)

Die Protozoen besitzen besondere Apparate, die man als „Organellen“ (entsprechend den Organen der vielzelligen Tiere!) bezeichnet, deren Entstehung Doflein auf eine Absonderung der Zelle zurückführt.

Die Bewegung findet statt durch Pseudopodien, oder durch Flimmern, oder durch Cilien. Einen der wichtigsten Bestandteile der Protozoen, der zu vielen Kontroversen und Verwechslungen bei den Krebsbefunden Veranlassung gab, bilden die Vakuolen, die, nach Doflein, verschiedenen Zwecken dienen. Sie sind entweder als Nahrungsvakuolen (besorgen die Verdauung und enthalten Stoffwechselprodukte), oder als kontraktile Vakuolen vorhanden und in konstanter Zahl an bestimmten Orten des Protozoenkörpers gelagert. Sie kontrahieren in bestimmten Intervallen ihre Wandungen und entleeren ihren flüssigen Inhalt nach außen, füllen sich dann wieder und dehnen sich aus. Diese Vakuolen sind also „Exkretionsorganellen“ und entleeren gelöste Stoffwechselprodukte.

Die Nahrungsaufnahme erfolgt bei niederen Arten an beliebigen Stellen des Körpers, ebenso die Entleerung der festen Stoffwechselprodukte. Höhere Arten haben einen Zellmund (Cytostom) und einen Zellafter (Cytopyge) als Organellen.

Die Vermehrung der Protozoen erfolgt stets durch Teilung einfach oder mehrfach, entweder durch Quer- oder Längsteilung, Knospung, Rosettenteilung, oder durch unregelmäßigen Zerfall im Freien, oder durch einen encystierten Zustand.

Bei den meisten Arten sind, nach Doflein, geschlechtliche Vorgänge nachgewiesen, und zwar in allen Stufen — von der primitiven Verschmelzung gleichgearteter Individuen (Isogamie) an, bis zur Verschmelzung von geschlechtlich differenzierten Individuen (Anisogamie) und dem bloßen Austausch von Kernteilen.

Die Protozoen leben hauptsächlich in Flüssigkeiten, oder an sehr feuchten Orten. Der Austrocknung widerstehen die Protozoen

<sup>1)</sup> Bei der Bearbeitung dieses allgemeinen Ueberblickes wurden von mir hauptsächlich folgende Schriften benutzt: F. Doflein: Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Nach biologischen Gesichtspunkten dargestellt. Jena 1901. 274 S. mit vielen Abbildungen. Th. v. Wasielewski: Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Leipzig 1904. Ludwig Feinberg: Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste. Unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen. Berlin 1903. 231 S., 8° mit 4 Tafeln. F. J. Bosc: Le Cancer. Maladie infectieuse à Sporozoaires etc. Paris 1898. Peiper: Artikel „Helminthen“ in Enzyklop. Jahrb. N. F., I. 1903, S. 340 ff. M. Lühe: Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Jena 1900, u. a., deren Zitierung an den betreffenden Stellen erfolgen wird.

... als geschieden  
... sich lange  
... vor dem

... akkreditierte  
... Reisen  
... Forscher

... von  
... 1892.  
... 1892.

... den  
... 1892.  
... 1892.

... Klassik  
... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

... 1892.

Fähigkeiten zurück, oder verlieren sie gänzlich. Bewegungsorgane, Sinnesorgane, Hülle, Apparate zur Nahrungsaufnahme bilden sich zurück. Haft- und Klammerorgane werden erworben. Die Vermehrung als Parasiten ist tausendfach größer, als bei den freilebenden Arten.

Im allgemeinen unterscheiden sich die Protozoen als Parasiten in bezug auf die Ernährung nicht viel von den freilebenden Arten, auch als Parasiten sind sie Feuchtigkeitsbewohner.

Bei der Rückbildung der Gewebs- und Zellparasiten gehen die Nahrungsvakuolen verloren. Die Parasiten nehmen die Stoffe vom Wirt ohne besondere, sichtbare Vorrichtungen in sich auf.

Auch die kontraktile Vakuole schwindet infolge des osmotischen Druckes.

Nur in den Fortpflanzungsperioden stellt sich wieder eine Beweglichkeit ein (Pseudopodien, Geißeln).

Myxomyceten, Coccidien und Flagellaten, welche sonst im Freien nur in Cysten als Schutzhüllen sich vermehren, brauchen eine solche im Wirt nicht.

Die neuen Anpassungen sind charakterisiert durch das Auftreten von Hakenbildungen, Saugscheiben (Gregarinen und Flagellaten), Bohrformen und Spitzen, um das Eindringen zu erleichtern.

Die Fortpflanzung der freilebenden Protozoen ist von der der parasitären Arten nicht allzusehr verschieden.

Die Keime der Protozoen werden durch feste Schalen vor dem Austrocknen geschützt. Von dieser Eigenschaft her haben die Sporozoen ihren Namen.

Die Protozoen gehen mit dem Wirt zugrunde, wenn nicht Zeit genug war, um durch Bildung von Sporen oder Cysten Dauerzustände zu schaffen. Mit dem Zerfall der Wirtsleiche gelangen sie ins Freie.

Wie wir schon oben erwähnt haben unterscheidet man bei den Plasmiodromen drei große Klassen: Rhizopoden, Mastigophora und Sporozoen.

Die Rhizopoden haben, wie wir schon erörtert haben, wurzelartige Fortsätze (Pseudopodien), die aber nur zeitweilig aus dem Protoplasma heraustreten und dann wieder zurückfließen. Sie dienen teils zur Bewegung, teils zur Aufnahme von Nahrung, die sie umfließen und in das Körperinnere führen.

Die neueren Forscher, Doflein, Feinberg u. a. teilen nun die Rhizopoden in fünf Ordnungen ein:

1. Amöbina, 2. Heliozoa, 3. Radiolaria, 4. Foraminifera, 5. Myxomyceten.

Uns interessieren nun an dieser Stelle hauptsächlich die unter Nr. 1 und 5 angeführten Ordnungen – nämlich die Amöben und die Myxomyceten.

Die Amöben<sup>1)</sup> haben keine konstante Form, sondern befinden sich in einer beständigen Formveränderung. Sie besitzen einen Plasmaleib mit einem oder mehreren Kernen. (Ein Kern ist stets vorhanden.)

Man unterscheidet bei der Amöbe eine innere Schicht, die

<sup>1)</sup> *ἄμοιβος* = gestaltlos.



zweier Tiere beobachtet haben, und zwar vor der Encystierung. Nach drei Wochen springen die Cysten auf und entleeren einen Teil ihres Inhalts.

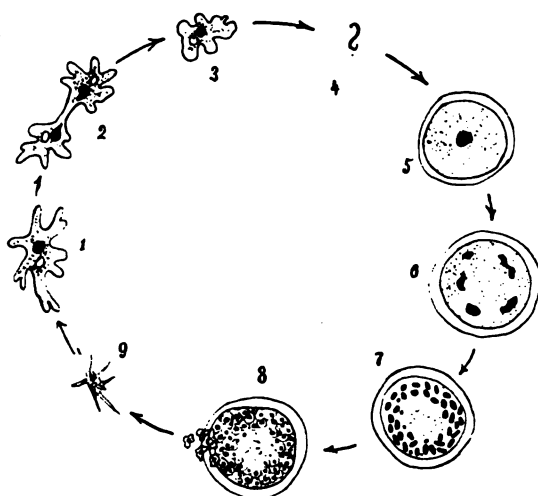


Fig. 25.

Aus Doflein: Entwicklungskreis einer einkernigen Amöbe. 1) Amöbe, 2) Teilung derselben, 3) Tochteramöbe, 4) mutmaßlicher Ort der Konjugation, 5) Cyste, 6—7) Kernvermehrung in der Cyste, 8) Vermehrungscyste, aus der die jungen Amöben aus-schlüpfen, 9) junge Amöbe.

Die Amöben fressen alles (faulende Pflanzen und Fäulnisbakterien!), sie **um**fließen die Nahrung, ob eine Ernährung durch Osmose statt-finde**t**, ist, nach Doflein, sehr fraglich.

Die *Amoeba Blochmannii* frisst z. B. nach Doflein, den *Haemato-coccus Bütschlii* vollständig auf. Das Plasma und das Chlorophyll dess**elben** wird im Leibe der Amöbe gelbrot. Bei der Dysenterie verd**au**en sie zahlreiche rote Blutkörperchen.

Die Amöben hausen in vielen Insekten, besonders bei den Schwaben (*Blatta orientalis*).

Was nun die Technik der Untersuchung auf Amöben betrifft, so verfährt Feinberg folgendermaßen:

Auf das Deckglas wird ein Tropfen Amöbenflüssigkeit und ein Tropfen Serum gebracht und mit Sublimatalkohol fixiert. Dann Aus-waschung nach der Methode von Schaudinn<sup>1)</sup> mit Jodalkohol und Färbung mit einer sehr dünnen Hämatoxylinlösung (24 Stunden lang), dann Entfärbung.

Um die eingekapselten Amöben zu färben, bedient sich Feinberg folgender Methode:

Kleine Partikelchen mit der Amöbe werden in Alcohol absol. und Paraffin gebettet und geschnitten, dann mit Methylenblau und Eosin gefärbt. Die Cystenschalen erscheinen dann gelb bis gelb-rot, der Inhalt blau.

Doflein bedient sich folgender Technik:

<sup>1)</sup> Cfr. Sitzungsberichte der Berliner Akad. der Wissensch., 1896, p. 951 ff.



Auch Doflein behauptet, daß „Reinkulturen“ von Amöben keinem Forscher geglückt wären. Wie Beijerinck<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, brauchen die Amöben lebende Bakterien resp. Hefen für ihre Ernährung; sie lassen sich also nur in Gesellschaft derartiger fremder Organismen zur Vermehrung bringen.

Unter solchen Bedingungen, d. h. durch Fütterung mit bestimmten Arten lebender Bakterien, erzielte z. B. Gorini<sup>2)</sup> Amöbenkulturen auf Kartoffelnährböden.

Zaubitzer<sup>3)</sup> gelang es nun in jüngster Zeit aus einem Strohhinfus eine Amöbe, die nur mit einer Bazillenart vergesellschaftet war, zu kultivieren.

Die Untersuchung durch Abimpfung einer drei Wochen alten Kultur ergab lebende Amöben. Diese enthielten einen  $5\ \mu$  großen Kern, der selten zentral lag und mit Eosin-Thionin färbbar war, und eine große Vakuole von kontraktile Natur, die niemals Bakterien enthielt. (Im hängenden Tropfen gut zu beobachten!) Beim Wachstum bilden sich, nach Zaubitzer, mehr Vakuolen mit Bazillenzinhalten (als Nährmaterial!). An diesen Kulturen konnte Zaubitzer auch seine Beobachtungen über die Vermehrung der Amöben anstellen (cfr. S. 590).

Zaubitzer benutzte einen festen Nährboden von folgender Zusammensetzung:

2—2,5 Proz. Somatose, 1 Proz. Nutrose und Agar (0,5—2,5 Albumose auf 100 g Wasser und 1,5—2,0 Agar). Auf solchem Nährboden gedeihen die Amöben gut, die Bakterien schlecht.

Zaubitzer will auch eine Agglutination der Amöben durch spezifisches Ziegenserum (Cholera vibrionen!) beobachtet haben, ein Prozeß, der bei tierischen Parasiten bisher nicht nachgewiesen worden war.

Es gibt nun unter den Amöben ungefährliche und gefährliche Parasitenarten. Die Pathogenität der Amöben ist zuerst im Jahre 1859 von Lamb<sup>4)</sup> nachgewiesen worden. Es ist hier aber nicht unsere Aufgabe, alle die Krankheiten zu erwähnen, bei denen Amöben als Krankheitserreger angeschuldigt werden<sup>5)</sup>; die Amöben leben nur in alkalischen Flüssigkeiten, kommen im Darm und allen möglichen Abszessen vor.

Sie wirken aber, nach Doflein, nur dann schädlich, wenn sie sich in oder neben die Zellen einbohren. Vielleicht wirken, nach Doflein, auch ihre Stoffwechselprodukte giftig.

Die Amöben beherbergen in ihrem Innern oft selbst Bakterien.

Nach Doflein sind die Amöben bei ihrem Eindringen in das Gewebe nur Transportmittel für pathogene Bakterien, eine Rolle, die, wie wir gesehen haben, Pfeiffer den

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Bakteriologie, 1896, p. 259.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. Bakteriologie, 1896, p. 785. (Cfr. auch Schradinger: ibidem p. 541; Schubert: Hygien. Rundschau, 1897, p. 72; Frosch: Zentralbl. f. Bakteriologie, 1897, p. 926; Neiber: Zeitschr. f. Hygiene, 1896, p. 479.)

<sup>3)</sup> l. c. S. 590.

<sup>4)</sup> Aus dem Franz Josef Kinderspital in Prag, Teil I, p. 362. (Cfr. auch Janowski: Zentralbl. f. Bakteriologie, 1897.)

<sup>5)</sup> Cfr. den Artikel „Helminthen“ von Peiper in Encyclop. Jahrb. N. F. I, 1903 und besonders: W. Kruse in Flüge's Handbuch: „Die Mikroorganismen.“ Leipzig 1896. Ferner: A. Schuberg: Die parasitischen Amöben des menschlichen Darms (Zentralbl. f. Bakteriologie, 1893, Nr. 18—22), u. a.

Sporidien zuschrieb (cfr. S. 574). Die Amöben allein verursachen, nach Doflein, die Krankheiten, z. B. die Ruhr, nicht.

Die zweite Ordnung der Rhizopoden (cfr. S. 589), die Heliozoen besitzen mehr kugelige Form und strahlige, fadenförmige Pseudopodien.

Die dritte Ordnung, die Radiolarien, haben eine Zentralkapsel und mannigfache Verästelungen des Skeletts.

Die vierte Ordnung bilden die Foraminiferen. Diese zeichnen sich durch mehrkammerige Schalen mit Löchern aus, durch welche die Ausstülpungen des Protoplasma erfolgen. Auch diese Organismen besitzen, ebenso wie die Amöben, keinen Nucleolus oder Nukleolus substanz.

Uns interessiert an dieser Stelle hauptsächlich die fünfte Ordnung, nämlich die

### Mycetozoen oder Myxomyceten.

Diese Gruppe hat, nach Doflein, eine ausgesprochene Uebereinstimmung mit manchen pflanzlichen Organismen. Es ist bei diesen Organismen das Grenzgebiet zwischen Pflanzen und Tier oft nicht zu trennen. Die höchst entwickelten Formen haben am meisten pflanzlichen Charakter.

Die jungen Myxomyceten gleichen, nach Doflein, nackten Amöben, nur daß sie einen sehr dichten Kern besitzen, der bei den Amöben weniger dicht ist.

Die Myxomyceten haben ebenfalls eine kontraktile Vakuole, strecken Pseudopodien aus und leben von faulenden, organischen Substanzen.

Alle bekannten parasitischen Formen suchen nur Pflanzen als Wirte auf!

Die Fortpflanzung bei den höheren Formen zeigt, nach Doflein, eine Plastogamie, d. h. eine Vereinigung zahlreicher Individuen zu einem Plasmodium! Nähere Einzelheiten über die Art der Fortpflanzung sind zurzeit noch nicht bekannt.

Die einfache Amöbe vermehrt sich in der Regel durch Teilung, wobei der Kern sich ebenfalls teilt (cfr. S. 590). Die Tochtertiere gleichen der Mutter und teilen sich wieder. Zwischen den Teilungen können durch ungünstige Lebensbedingungen Encystierungen vorkommen, oder es kann auch ein geißeltragendes Stadium eintreten. (Die Myxamöbe zieht die Pseudopodien ein, wird zu einem ellipsoiden Körper und bildet am Vorderende eine lebhaft schlagende Geißel. Sie wird zum Myxoflagellaten).

Bei den Myxomyceten unterscheidet Doflein zwei Unterordnungen: 1. Protomyxidea, 2. Mycetozoidea.

Bei den Protomyxideen encystiert sich eine Amöbe und bildet eine Vermehrungscyste. Aus dieser geht eine beschränkte Zahl von Sprößlingen hervor, welche entweder als Myxamöben oder als Myxoflagellanten ausschwärmen, um sich dann erst in Amöben zu verwandeln.

Darauf beginnen sie den beschriebenen Kreislauf von neuem.

Bei den niederen Formen vereinigen sich, nach Doflein, einige wenige Amöben zu einem Plasmodium, bei den höheren Formen



findet dies regelmäßig dort statt, wo der Entwicklungskreis sich zum engeren Kreis der Protomyxideen schließt.

Viele Myxamöben von verschiedener Abstammung vereinigen sich, nach Doflein, zu Nestern, verschmelzen teilweise miteinander,

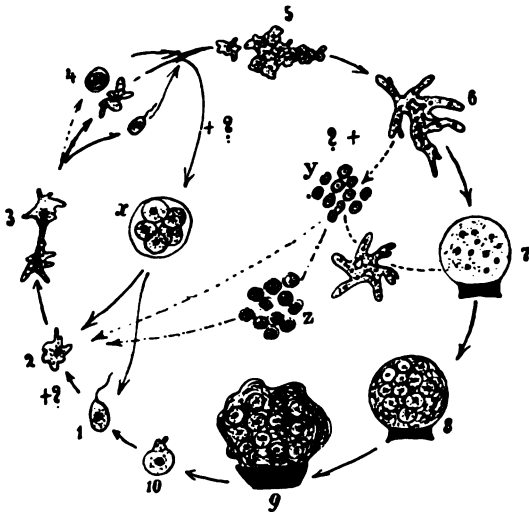


Fig. 26.

Schema der Entwicklung von Myxomyceten. Aus Doflein.

mit Ausnahme des Kerns, und bilden Pseudoplasmodiden und Labyrinthuliden. Die Amöben können sich encystieren, wobei ebenso viele Cysten entstehen, als Amöben in das Scheinplasmodium eintreten.

Aus diesen Einzelcystchen gehen wieder Myxamöben hervor. Die weitere Entwicklung für diese Abteilung ist, nach Doflein, unbekannt.

Die Entwicklung der Myxomyceten findet nach folgendem Typus statt:

Zu bestimmten Zeiten erhebt sich das Plasmodium möglichst hoch über die Unterlage, rundet sich und scheidet eine kugelige, gestielte Cyste um sich ab, welche aus Cellulose besteht. In dieser Cyste bilden sich soviel Einzelkugeln als Kerne vorhanden sind (d. h. als Amöben ursprünglich in den Verband eintraten). Diese scheiden in die Zwischenräume zwischen sich verzweigte Cellulosefasern aus und bilden schließlich jede ein Einzelcystchen. Die Gesamtheit der Cellulosefasern das sog. Capillitium sprengt bei eintretender Trockenheit die Cellulosemembran der Hauptcyste und setzt die Einzelcysten in Freiheit. Diese können durch den Wind zerstreut werden, quellen unter dem Einfluß der Feuchtigkeit auf und geben Myxoflagellaten die Freiheit, welche sofort wieder den nunmehr geschlossenen ganzen Kreislauf beginnen.

Bei einzelnen Gattungen kann, nach Doflein, der plasmatische Inhalt der Einzelcystchen sich noch in 2—8 Teilstücke sondern und sich auf verschiedene Weise vermehren.

Die höheren Mycetozoen sind, nach Doflein, ausschließlich Fäulnisbewohner, die niederen zum Teil Zelleräuber. Sie

bohren z. B. die Algen entweder von außen an und saugen sie aus, oder sie dringen in dieselben ein und fressen die Zelle leer.

Solche Zellräuber und echte Parasiten sind bei der ersten Unterordnung der Myxomyceten — bei den Protomyxidea —

1. die Azoosporidae (Zopf-Delage)<sup>1)</sup> (Formen mit amöboiden Produkten der Vermehrungscysten.)
2. die Zoosporidae (Zopf-Delage) (Formen mit geißeltragenden Produkten der Vermehrungscysten.)

Eine Gattung dieser Unterart ist nun die *Plasmadiophora* (Woronin)<sup>2)</sup>, deren Beziehungen zur Krebsätiologie uns noch späterhin beschäftigen wird.

Die zweite Klasse der Plasmodromen, die *Mastigophora*, (cfr. S. 588) umfaßt eine Menge Organismen, die durch eine, oder mehrere Geißeln ausgezeichnet sind, sonst aber sich sehr verschieden verhalten; ihre Ernährungsweise ist teils pflanzlicher, teils tierischer Art.

Die Geißeln fehlen nur bei der Encystierung.

Feinberg unterscheidet bei den Mastigophoren:

- 1) Flagellaten 2) Choanoflagellaten 3) Cystoflagellaten 4) Dinoflagellaten.

Die Mastigophoren haben einen Zellkern und eine kontraktile Vakuole.

Der Kern besteht, nach Feinberg,

1. aus einem chromatinhaltigen Kernkörper (Kernpunkt),
2. aus einem diesen chromatinhaltigen Kernkörper umgebenden Kernsaft, der seinerseits durch eine Membran von dem Protoplasma getrennt ist.

Die Mastigophoren haben ebenfalls weder einen Nucleolus noch eine Nuklearsubstanz. Die Mastigophoren haben für uns, soweit sie die Krebsätiologie betreffen, weiter kein Interesse. Sie schmarotzen fast im ganzen Tierreich.

In pathologischer Beziehung ist nur die Gattung *Trypanosoma* (*Herpetosoma*) wichtig, da dieser Parasit in Afrika durch die Tsetsefliege das Vieh verseucht und die sog. Nagana oder Tsetsefliegen-seuche hervorruft.

Die *Trypanosoma Evansi* erzeugt bei Pferden, Elefanten etc. die sog. Sarrakrankheit.

Die *Trichomonas vaginalis* findet sich fast in der Hälfte aller Vaginae, aber nur in saurem Sekret; bei Katarrhen,<sup>3)</sup> in alkoholischen Wässern, ebenso in kaltem Wasser unter 15° C sterben sie bald ab.

Die *Trichomonas hominis* ist, nach Doflein, ein harmloser Kommensale im Darm des Menschen, besonders bei Diarrhöen und im alkalischen Darminhalt.

Die dritte Klasse der Plasmodromen, die Sporozoen, ist für uns die wichtigste.

<sup>1)</sup> Zopf: Die Pilztiere oder Schleimpilze. (Encyklopädie der Naturwissensch. Breslau 1885.) Cfr. auch: Strasburger: Botanisches Practicum. Jena (G. Fischer) 1884; Dettmer: Pflanzenphysiol. Practicum, ibidem.

<sup>2)</sup> Jahrbuch f. wissenschaftl. Botanik, 1877-78; cfr. auch Nawaschin: Flora, 1899, S. 548.

<sup>3)</sup> Cfr. Haufmann: Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane, 1870 und Künstler: Journ. de micrographie. Paris 1884. p. 317.

Seit den Arbeiten Pfeiffer's, Bütschli's u. a. (cfr. S. 572) sind unsere Kenntnisse von den Sporozoen bedeutend erweitert worden.

Die Sporozoen haben von jeher das Interesse aller Forscher, besonders auch der Krebsforscher, erregt, und sie sind, wie wir sehen werden, in mannigfache Beziehungen zur Krebsätiologie gebracht worden.

Wir wissen heute, daß die Sporozoen solche Protozoen sind, welche sich durch zahlreiche, bewegliche Sporen, die in einer festen Schale eingehüllt sind, vermehren.

Diese Schale besteht nach Domergue<sup>1)</sup> aus Chitin, die Reagentien gegenüber sehr widerstandsfähig ist; auch Säuren sind nicht imstande diese Chitinschalen aufzulösen.

Die Sporozoen bestehen, nach Domergue, aus einem amöbenartigen Plasma und einem Kern, ohne Kernmembran (Feinberg) und ohne Nucleolus und Kerngerüst. Die Sporozoen haben deshalb, nach Feinberg, mehr Aehnlichkeit mit einer Eizelle.

Oft haben die Sporozoen auch Geißeln und sind mit einer kontraktilen Membran umgeben, oft auch wird eine cystische Membran erst sezerniert.

Sie sind sämtlich Parasiten und ernähren sich durch osmotische Aufnahme flüssiger Nahrung.

Die charakteristische Chitinschale dient zum Schutz für die Sporen, weil die Sporozoen oft von einem Wirt zum anderen durch das Wasser oder durch die Luft getragen werden und ohne Schutz absterben würden.

Nur wenn sie in demselben Tiere bleiben, wenn sie z. B. durch den Stich eines blutsaugenden Insektes übertragen werden, brauchen sie, nach Doflein, keine Hülle.

Die Fortpflanzung der Sporozoen geschieht, nach Doflein, auf zweifache Art:

1. die propagative Art der Vermehrung findet statt, wenn sie den Wirt, in dem sie entstanden sind, verlassen
2. findet die Fortpflanzung in demselben Wirt statt, dann nennt man diese Art, nach Doflein, die multiplikative Fortpflanzung oder Generationswechsel.

Ist in dem letzteren Falle die Fortpflanzung eine sehr starke, dann wird der relativ harmlose Schmarotzer zu einem gefährlichen Krankheitserreger!

Während nun fast alle Forscher darin einig sind, daß die Sporozoen eine wohl charakterisierte Klasse der Protozoen seien, hält Behla<sup>2)</sup> die Sporozoen nicht für Organismen sui generis, sondern als dem Körper angepaßte parasitäre Zustände von Phycomyeten, namentlich der auf Pflanzen und Blättern vegetierenden Gruppe der Chytridiaceen.<sup>3)</sup> von denen man, nach Behla's Angaben, 120 Arten kennt.

Wie wir gesehen haben, hatten Bütschli, Pfeiffer u. a. (cfr. S. 577) die Sporozoen eingeteilt in Gregarinida, Myxosporidia Sarcosporidia.

Fabre Domergue<sup>4)</sup> unterschied sechs Familien bei den Sporozoen: Gregarinen, Coccidien (eiförmige Psorospermien), Myxosporidien.

<sup>1)</sup> l. c. S. 376.

<sup>2)</sup> Die Carcinomliteratur. Berlin 1901.

<sup>3)</sup> Wir kommen späterhin noch auf diesen Punkt zurück.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

Sarkosporidien, Mikrosporidien und Hämatozoen (im Blute der Sumpftiere und in den roten Blutkörperchen vieler Vertebraten).

Die neueren Forscher (Doflein, Schaudinn u. a.) teilen die Sporozoen zunächst in zwei Unterklassen ein:

a) Telosporidia, b) Neosporidia, charakterisiert durch die propagative Fortpflanzungsperiode und durch die Zahl und Form der Sporen.

Bei den sporenlosen Formen ist, nach Doflein, auch die Erscheinungsweise der multiplikativen Fortpflanzung sehr charakteristisch.

Bei den Telosporidien ist nun von Doflein u. a. folgender Entwicklungsgang beobachtet worden:

Ein Keimling (Sporozoit) dringt in eine Zelle des infizierten Wirtes ein, wächst und wird entweder direkt ein Geschlechtsindividuum, oder erst, nachdem eine ungeschlechtliche Vermehrung stattgefunden hat.

Die Befruchtung ist entweder isogamisch (durch gänzlich gleich geartete Gameten), oder anisogamisch (durch verschieden geartete Gameten, analog dem Ei und dem Spermatozoon).

Das Resultat dieser Befruchtung ist eine einkernige Zelle, welche sich mit einer Cystenwand umgibt. Der Kern teilt sich wiederholt. Um jeden Teil sondert sich Plasma ab, aus welchem durch Ausscheidung einer Hülle eine Spore entsteht, aus der dann wieder eine bestimmte Zahl von Keimlingen (Sporozoiten) sich bildet.

Es kann aber auch die ganze Masse in zahlreiche Keimlinge zerfallen, dann findet allerdings vorher keine Hüllenbildung statt.

Ein Teil des Plasma bleibt stets als Restkörper zurück.

In ähnlicher Weise hatte schon Pfeiffer (cfr. S. 576) den Kreislauf der Sporozoen beschrieben, nur der direkte Zerfall in eine Menge Keimlinge war Pfeiffer noch nicht bekannt gewesen.

Die Telosporidia zerfallen nun, nach Doflein, in folgende Ordnungen:

#### I. Coccidiomorpha

(Befruchtung anisogam, dauernd intracellulär vegetierend).

#### II. Gregarinida

(Befruchtung isogam; leben nur anfangs intracellulär, die erwachsenen Tiere extracellulär).

##### 1. Unterordnung Coccidia

(Sporozoiten in Sporen eingehüllt, dauernd intracellulär vegetierend, Copula unbeweglich).

##### 2. Unterordnung Hämosporidia

(Sporozoiten stets frei, Copula als Ookinet beweglich und in neue Zellen einwandernd).

Die Hämosporidien sind direkt an den Blutparasitismus angepasste Coccidien (Sporogenie findet in einem Insekt statt). Sie haben amöboide Bewegungen und sind charakteristisch durch das schwarze Blutpigment.

Bekannt ist die Gattung Plasmodium. Doch interessieren uns an dieser Stelle die Hämosporidien nicht weiter, weil sie kaum in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht worden sind.

Wohl aber hat die 1. Unterordnung Coccidia für uns das größte Interesse.

Wie wir gesehen haben, sind die Coccidien den Forschern schon

seit längerer Zeit bekannt gewesen. Bei Besprechung der Molluscumkörperchen haben wir schon darauf hingewiesen, daß Virchow die Molluscumkörperchen mit Psorospermien, speziell mit Coccidien identifizierte (cfr. S. 559). Auch Neißer war der Ansicht, daß die Molluscumkörperchen „Coccidien“ wären (cfr. S. 558).

Psorospermien, Coccidien, Molluscumkörperchen waren früher Bezeichnungen für ein und denselben Parasiten.

Nach v. Wasielewski<sup>1)</sup> sind nun echte Coccidien zuerst von Hake<sup>2)</sup> gesehen und beschrieben worden, und zwar in der Kaninchenleber; Hake hielt die Gebilde aber für Degenerationsprodukte resp. für Helmintheneier.

Dann entdeckte Nasse<sup>3)</sup> gleichfalls in den Gallengängen der Kaninchenleber Coccidien, die er als eiförmige Zellen beschrieb.

Auch Remak<sup>4)</sup> und Müller<sup>5)</sup> beobachteten Coccidien in der Kaninchenleber und haben sie als Psorospermien resp. Gregarinen beschrieben. Virchow<sup>6)</sup> beschreibt Psorospermienbefunde im Darm eines mit Trichinen gefütterten Hundes als relativ kleine, regelmäßig zu zweien aneinander gesetzte mit starker, doppelt konturierter Membran versehene Körper. Dieselben Gebilde fand Virchow auch in den Gallenwegen und in den Nieren der Fledermaus.

Die Bezeichnung „Coccidien“ rührt von Leuckart<sup>7)</sup> her (1879).

Systematisch untersucht wurden dann die Coccidien zuerst von Aimé Schneider<sup>8)</sup> (1881), dem wir auch, wie wir schon an einer Stelle erwähnt haben (cfr. S. 574), die Kenntnisse über die Entwicklung der Gregarinen zu verdanken haben.

Nach Schneider ist der erste Entwicklungsgang einer Coccidie sehr wenig charakteristisch. Man sieht nur ovale Kugeln, deren Größe von der Wirtszelle abhängig ist; dann bildet sich um diese Kugeln eine Schutzhülle, und erst dann, wenn sich der Inhalt dieser Dauercysten weiter differenziert, entstehen eigenartig geformte Körperchen, deren Form, Zahl und Inhalt bei den einzelnen Coccidien so beständig ist, daß sie als Unterscheidungsmerkmale dienen können.

Diese Körperchen (Sichelkeime oder auch Sporozoiten genannt), werden von dem neuen Wirt durch die Nahrung aufgenommen und infizieren weiter.

Diese Sporozoiten haben, nach Schneider, eine länglich gestreckte Form mit zugespitzten Enden, ein feingekörntes Protoplasma und einen Kern. Die Sporozoiten bewegen sich (Bewegung und Streckung!)

Die Keime dringen in die Epithelzelle ein, runden sich hier ab und wachsen zu runden oder ovalen Protoplastkörpern heran!

Dann erfolgt das Vermehrungsstadium:

Der Kern teilt sich, die Kernteile wandern an die Peripherie

<sup>1)</sup> l. c. S. 587.

<sup>2)</sup> On carcinoma of the hepatic ducts. London 1839.

<sup>3)</sup> Ueber die eiförmigen Zellen der tuberkelähnlichen Ablagerungen in den Gallengängen der Kaninchenleber: Müller's Archiv, 1843.

<sup>4)</sup> Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen. Berlin 1845.

<sup>5)</sup> Ueber Psorospermien und Gregarinen: Arch. f. Anat. u. Physiol., 1851, p. 477.

<sup>6)</sup> Virchow's Archiv (1860), Bd. 18, S. 342 und 527 und Bd. 32, S. 356.

<sup>7)</sup> Die Parasiten des Menschen, 1879–1886 (Leipzig und Heidelberg).

<sup>8)</sup> Sur les Psorospermies oviformes ou Coccidies, espèces nouvelles ou peu connues: Arch. Zool. expér. et génér. Paris, T. IX, p. 387.

des Protoplasmaleibes und schnüren den Protoplasmaleib in eine verschieden große Zahl kernhaltiger Protoplasmateile ab.

Strecken sich diese Teile und werden sie den Sporozoiten ähnlich, dann haben wir die einsporige Monosporidae oder Eimeria vor uns (cfr. S. 574). Nehmen diese Teile Kugelform an, dann heißen sie Sporoblasten. Durch Abscheidung einer festen Hülle verwandeln sich letztere in Sporen.

Innerhalb der Sporenhülle entsteht entweder aus dem ganzen Plasmahalt ein Sporozoit, oder nach Teilung von Kern und Plasma eine meist beschränkte Anzahl solcher Keime.<sup>1)</sup>

Wie wir schon erwähnt haben (cfr. S. 574), haben wir Schneider auch die Differenzierung einzelner Coccidienarten (z. B. der Eimeria von der Klossia) zu verdanken.

Die Zahl der Sporen ist, nach Schneider, bei ein und derselben Gattung ziemlich konstant.

Schneider trennte nun die Coccidien in solche, welche zahlreiche Sporen bilden als Polysporidae von den Oligosporidae mit höchstens vier Sporen. Demnach unterscheidet Schneider drei Familien:

1. Monosporidae; 2. Oligosporidae; 3. Polysporidae.

Weitere Kenntnisse über die Art der Fortpflanzung der Coccidie verdanken wir R. Pfeiffer.<sup>2)</sup>

In der Kaninchenleber fand Pfeiffer die Coccidien fast in Reinkultur, als gelbweiße Herde; ähnlich tuberkulösen Auflagerungen sitzen sie in den größeren Gallengängen und im Darm, besonders in der Mucosa des oberen Abschnittes des Dünndarms. Pfeiffer untersuchte die Coccidien frisch im hängenden Tropfen auf einem heizbaren Objektisch und färbte das Präparat mit wässriger Safraninlösung.

Die Parasiten bleiben ungefärbt, die Epithelien färben sich rosa. Die Parasiten färben sich nur dann, wenn sie absterben.

Auch eine Konservierungsmethode des Parasiten gibt Pfeiffer an: Das abgeschabte, feuchte Präparat wird zuerst  $\frac{1}{2}$  Stunde lang in 1 proz. Ueberosmiumsäure gelegt, dann mit Wasser abgewaschen und in Alcohol absol. gehärtet. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin. Aufhellung in Glyzerin. (Das Deckglas darf nie lufttrocken werden.) Die Coccidien zählte R. Pfeiffer, ebenso wie L. Pfeiffer (cfr. S. 573) noch zu den Gregarinen.

R. Pfeiffer beobachtete nun im hängenden Tropfen folgenden Entwicklungsgang einer Coccidie:

Zuerst erscheinen Protoplasmaeklümpchen von der Größe einer Blutscheibe als runde, stark lichtbrechende Körperchen mit grünlichem Glanz, ohne Eigenbewegung, und oft etwa 4—5 in einer Epithelzelle liegend (Schneider's runde Kugeln!).

Das Protoplasma wird dann körnig, nimmt eine ovale Form an, die Zelle wird blasig aufgetrieben und der Kern der Zelle verdrängt. Darauf entsteht eine Cystenbildung, die großen, doppelt konturierten Cysten werden zuerst noch von der degenerierten Zellwand umschlossen. Das Protoplasma kontrahiert sich, wird maulbeerförmig, der Inhalt der Cyste zerfällt dann in Kugeln. Um jede Kugel bildet

<sup>1)</sup> Cfr. auch: v. Wasielowski l. c. S. 587.

<sup>2)</sup> Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1892. (Nur ein Heft erschienen!)

sich eine feste Membran, die am Endpunkte ein Stieda'sches Knöpfchen trägt. Der Inhalt der Kugel zerfällt in sichelförmige Keime mit einem keulenförmigen Kopfteil und einem fein granulierten Schwanz. Die ganze Dauer dieser Entwicklung beträgt, nach R. Pfeiffer, etwa 4—5 Tage.

Bisher kannte man nur diese exogene Art der Fortpflanzung der Coccidie. R. Pfeiffer entdeckte aber auch eine endogene Art der Fortpflanzung, wobei der Parasit direkt in Sichelkeime zerfällt, welche ihrerseits wieder zahlreiche Wirtszellen infizieren. Dadurch entstehen in kurzer Zeit Milliarden von Coccidien, wodurch auch die große Zerstörung der befallenen Organe zu erklären ist. Die exogenen Sporen sind, nach R. Pfeiffer, Aerobien und brauchen viel O; die endogenen Sporen sind labile und leichter zerstörbare Gebilde und brauchen nur wenig O.

Mit der Nahrung gelangen, nach R. Pfeiffer, die exogenen Keime in den Magen, die Hülle wird gelöst und die jungen Parasiten werden frei.

Die Untersuchungen L. Pfeiffer's, Schneider's und R. Pfeiffer's bildeten das Fundament, auf dem alle Krebsforscher, die der parasitären Theorie huldigten, ihre Theorien aufbauten.

Einer der eifrigsten Verfechter der parasitären Theorie des Krebses war unter den französischen Forschern F. J. Bosc.<sup>1)</sup>

Dieser Autor, der die Gruppe der Sporozoen in Myxosporidien und Coccidien einteilte, und als Unterabteilung der Coccidien die Gymnosporen ansah, während er die Coccidien selbst, ähnlich wie L. Pfeiffer (cfr. S. 573) als Gregarinen bezeichnete, die auf einer Entwicklungsstufe stehen geblieben wären, schied die Coccidien auf Grund der Schneider'schen Untersuchungen in solche mit vielen und solche mit wenigen Sporen.

Den Entwicklungsgang einer Coccidie schildert Bosc nun folgendermaßen:

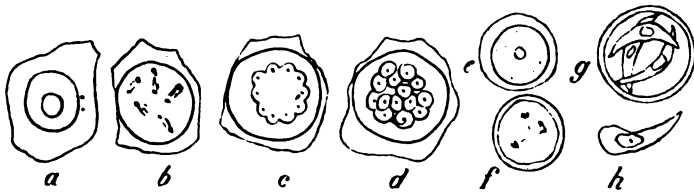


Fig. 27.

Aus Bosc: Entwicklungsstadium der Coccidien: Sporenzyklus Schema. *a* Zellform mit zwei Centrosoma, *b* Kernteilung, *c* Kernteilungen umgeben von Protoplasma, welches die Sporoblasten bildet, *e* *f* *g* Sporen, *h* Sporozoit.

Zunächst findet eine indirekte Kernteilung statt (*a* *b*), dann tritt eine Verdichtung des Protoplasma rings um die an der Peripherie befindlichen Kerne auf (*c*), dann Bildung von Sporoblasten in einer zentralen Masse (*d*). Jeder Sporoblast bildet eine Spore mit doppelter Wand (*e*), dessen Kern sich in mannigfache Fragmente teilt (*f*),

<sup>1)</sup> l. c. S. 530. (Wir kommen noch späterhin auf die Krebstheorie dieses Forschers zurück.)



welche die Sporozoiten oder stark wachsende, kernhaltige Körper bilden (*gh*). Nach Bosc nun ist die Coccidie mit vier Sporen das *Coccidium par excellence*!

Als Repräsentanten dieses Coccidiums sieht Bosc an: 1. das *Coccidium oviforme du lapin*, 2. das *Coccidium Salamandrae*.

Bei den Coccidien der Kaninchenleber fand Bosc auch, daß die in den Zellen liegenden Parasiten von einer unfärbbaren, lichtbrechenden, hyalinen Zone umgeben waren!

Die Forschungen über die Biologie der Coccidie ruhten indes nicht. Weitere Aufklärung über den Werdegang der Coccidie erhielten wir durch die experimentellen Untersuchungen von P. L. Simond.<sup>1)</sup>

Durch Verfütterung der reifen Sporen von Kaninchencoccidien sah Simond direkt eine Sichelkeimbildung auftreten, auch fand dieser Forscher eine neue Cystenform mit Keimen von Peitschenform und großem Reichtum an Chromatin, weshalb er diese auch als Chromatozoiten bezeichnete.

Die Coccidien sind, wie schon L. Pfeiffer nachgewiesen hat (cfr. S. 573), vorwiegend Epithelschmarotzer, der Keim wächst in der Zelle und tötet diese ab! Die Gestalt der Coccidie ist eine regelmäßige und zwar kuglig oder oval. Die Coccidie hat keine Bewegungsorgane; es besteht auch keine Differenzierung zwischen Ekto- und Entoplasma. Bewegungs- und Schutzvorrichtungen sind für die Coccidie nicht nötig, da ihr Wachstum in der Zelle vor sich geht.

Das Plasma der Coccidie ist fein granuliert und von alveolärer Anordnung. Der Kern liegt ungefähr in der Mitte des Körpers, ist bläschenförmig und hat einen stark färbbaren Nucleolus (Karyosoma Schaudinn). Die Coccidie besitzt, nach Doflein, keine kontraktile Vakuole.

So viel wissen wir zurzeit über die Morphologie der Coccidie.

Bisher kannte man nur eine ungeschlechtliche Fortpflanzung der Coccidie. Durch die Untersuchungen von Schaudinn und Siedlecki<sup>2)</sup> wurde aber festgestellt, daß es auch eine geschlechtliche Vermehrung der Coccidien gibt.

Die jüngsten Untersuchungen haben also ergeben, daß die Fortpflanzung der Coccidie in Form eines Generationswechsels zwischen einer geschlechtlichen und ungeschlechtlichen stattfindet.

Schon L. Pfeiffer hatte in großen Umrissen den Entwicklungsgang der Sporozoen überhaupt beobachtet und beschrieben.

Eine eingehendere Kenntnis dieses Vorganges verdanken wir hauptsächlich den jüngsten Untersuchungen Schaudinn's. Dieser Autor konnte den Entwicklungsgang besonders, am *Coccidium Schubergii*, genau verfolgen.

Diese Coccidie findet sich hauptsächlich im Darm von *Lithobius forficatus* (Tausendfüßler)<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> L'évolution des Sporozoaires du genre *Coccidium* (Annales Inst. Pasteur, 1897, T. V, p. 545).

<sup>2)</sup> Beiträge zur Kenntnis der Coccidien: Verhandl. der Deutschen zoolog. Gesellschaft, 1897.

<sup>3)</sup> In den Darm von *Lithobius* gelangt die Coccidie auf folgendem Wege: *Lithobius* frißt die Arthropoden, welche den Kot mit den Cysten von *Lithobius* ge-



Eine Stunde nach Fütterung mit reifen Sporen treten im Darme freie Sichelkeime — Sporozoiten — auf mit einer scharfen, vorderen Spitze, mit der der Sporozoit die Epithelwand eindringt und sich hineinbohrt. Nach etwa 5—10 Minuten sitzt der Keim in der Zelle. Innerhalb 24 Stunden wandelt sich dann der Keim in einen Schizonten um, indem das Plasma eine kugelförmige Gestalt mit deutlich alveolärem Bau annimmt, deren Kern nach kurzem Wachstum einen Binnenkörper — das sog. Karyosom — einschließt.

Kurz darauf teilt sich der Kern des Coccidiums und zwar durch Zweiteilung, die durch Vermehrung und Verdichtung des Chromatins verbreitet wird.

Das Coccidium tritt in ein vielkerniges Stadium ein, die Kerne werden zahlreicher und kleiner und rücken an die Zelloberfläche. Um jeden Kern sammelt sich ein durchsichtiges Protoplasma an, welches die Kerne von hellen Höfen umgeben erscheinen läßt. Die Gebilde ordnen sich rosettenförmig um den zentralen Teil an.

Die durch Teilung des Schizonten entstehenden Keime bezeichnet man, nach Simond, als Merozoiten. Diese sind gedrungener als die Sporozoiten, haben mehr Keulenform und stets ein Karyosom, was bei den Sporozoiten anfangs nicht vorhanden ist (v. Wasielewski).

Die Merozoiten sind lebhaft beweglich und wandern aus der Wirtszelle aus, um neue Zellen zu infizieren.

Die Merozoiten können sich in verschiedenen Wachstumsstadien teilen, die Sporozoiten erst dann, wenn sie ihre Durchschnittsgröße erreicht haben.

Dies ist die ungeschlechtliche Vermehrung der Coccidie auch Schizogenie genannt, die regelmäßig nur in den ersten Tagen der Infektion stattfindet. Die Schizogenie dient der Autoinfektion im Wirtstier — also der multiplikativen Fortpflanzung (Doflein). Dieser Vorgang der Schizogenie wiederholt sich nun einige Male, bis das Individuum geschwächt ist — was in der Regel nach 4—5 Tagen eintreten pflegt, dann muß sich der Parasit verjüngen, wenn die Art erhalten bleiben soll.

Dies geschieht durch die Befruchtung, und zwar durch ein männliches und weibliches Element. Die Teilprodukte wachsen abermals zu Kugeln heran und zwar zu solchen, die undurchsichtig sind mit vielen Reservestoffen, diese stellen die weiblichen Gameten vor — die anderen haben ein reines, dicht gefügtes Plasma und repräsentieren die männlichen Gameten.

Die weiblichen Gameten, auch Makrogameten genannt, sind groß, die männlichen auch Mikrogameten genannt, sind klein, sichelförmig gekrümmt, stark lichtbrechend, mit einem großen, färbaren, kompakten Kern und mit zwei Geißeln versehen, die sich lebhaft bewegen.

Der Mikrogamet dringt nun durch die Mikropyle in den Makrogamet ein. Sobald dies geschehen ist, umgibt sich der Makrogamet mit einer für jeden anderen Mikrogamet un durchdringlichen Hülle. Die Befruchtung findet statt durch Vereinigung

---

fressen haben. Im Darm der Arthropoden werden die Cysten nicht gelöst, sondern erst wieder bei Lithobius. So entsteht also eine Reinfektion! (Cfr. auch Doflein (l. c. S. 587) und v. Wasielewski (l. c. S. 587).

beider Kerne. Der befruchtete Makrogamet heißt Oocyste. In ihr werden die Sporen gebildet. Diese Art von geschlechtlicher Vermehrung nennt man nun Sporogenie.

Gewöhnlich wird, nach Doflein, die Oocyste mit dem Inhalt des Wirts entleert, und die Sporogenie erfolgt im Freien, und zwar nach v. Wasielewski, folgendermaßen:

Es bilden sich vier Buckel über Kreuz gestellt, dann findet Teilung in vier Sporoblasten mit Kern statt. Diese bilden sich eine zarte Hülle (Exospore), unter welcher wiederum eine stärkere Hülle (Endospore) abgeschieden wird.

Durch diesen Prozeß wird eine beschaltete Dauerspore gebildet. Innerhalb der Sporen bilden sich dann die Sporozoiten mit einer in Säuren löslichen Masse, die im Magen des Wirts platzt und den Sporozoiten frei macht.

Diese bohren sich dann wieder in die Epithelzelle ein, und beginnt der neue Kreislauf.

Der Entwicklungsgang der Coccidie ist also genau bekannt.

Die Coccidien ernähren sich alle auf osmotischem Wege. Die infizierte Zelle degeneriert, das Zellplasma entartet meist fettig. Nach Doflein schädigen am meisten die schnellen wiederholten Schizogonien.

Die Coccidien finden sich massenhaft in Tieren. Sie kommen bei Würmern, Insekten, Amphibien, Reptilien, auch bei Säugetieren vor. Wie wir schon erwähnt haben, treffen wir in der Kaninchenleber oft massenhafte Coccidien<sup>1)</sup> an. In den Eingeweiden der Maus findet sich oft die *Eimeria falciformis*, auch Hunde und Ratten beherbergen viele Coccidien.

Sehr viel Coccidien enthalten auch die rohen Schnecken (Klossia cfr. S. 573), die im Süden massenhaft roh gegessen werden.

Beim Menschen ist die Coccidie zuerst von Gubler<sup>2)</sup> in einem Leberabszeß bei einem 45jährigen Arbeiter gefunden worden. Auch Sattler und Silcock<sup>3)</sup> berichten über einen derartigen Fund in der Leber einer 53jährigen Frau. Podwyssozki<sup>4)</sup> stellte dann späterhin eingehende Untersuchungen an über die Art der Coccidieninfektion der Leber beim Menschen, die in der Regel zu einem Abszeß führt. In einem pleuritischen Exsudat beim Menschen wurden Coccidien von Künstler und Pitres<sup>5)</sup> beobachtet und in der Niere und in den Ureteren des Menschen Bland Sutton<sup>6)</sup>. Hadden<sup>7)</sup> beschrieb einen typhusähnlichen Fall, bei dem sich Coccidien im Herzbeutel, in der Pleura, Peritoneum, Leber und Milz vorfanden.

Die Coccidien finden sich also überall massenhaft vor und sind, nach Doflein, auch über die ganze Erde verbreitet.

<sup>1)</sup> Wir kommen noch kurz auf diese Krankheit zurück.

<sup>2)</sup> Tumeur du foie déterminée par des œufs d'helminthes, observés chez l'homme. Gaz. méd. de Paris, 1858, p. 657 und Soc. de Biol., 1859. Cfr. auch die Literaturzusammenstellung bei Leuckart: Die Parasiten des Menschen, Bd. I, 1880, p. 10. Cfr. auch La semaine méd., 1890, p. 7.

<sup>3)</sup> Cfr. Bosc l. c. S. 530 und Lancet, 1889, Vol. II, p. 1278.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. Bakt., 1889, Nr. 2 und Zentralbl. f. klin. Med., 1890, 48.

<sup>5)</sup> Sur une psorospermie trouvée dans une tumeur pleurétique (Journ. de Médecine et de Chirurgie, 1884).

<sup>6)</sup> Lancet, 1889, p. 1278.

<sup>7)</sup> Lancet, 1889, p. 1280.

Doflein teilte nun in bezug auf die Pathogenität die Coccidien in folgende Gruppen ein, und zwar nach der Zahl der Sporen:

Oocysten mit zwei Sporen (Disporocystidae) hauptsächlich bei Sperlingen, verursachen einen Darmkatarrh.

Oocysten mit vier Sporen (Tetrasporocystidae) sind gleichfalls pathogen (von dieser Form gibt es zahlreiche pathogene Gattungen).

Oocysten mit mehr Sporen (Polysporocystidae) verursachen, nach Doflein, keine bisher bekannte Erkrankung.

Oocysten mit freien Sporozoiten (Gattung Eimeria) nennt Doflein Asporocystidae.

Nachdem wir die Morphologie und Biologie der Coccidien etwas eingehender erörtert haben, wollen wir gleich an dieser Stelle die Art der Wirkung dieser Parasiten auf den tierischen Organismus an einer wohlcharakterisierten und eingehend studierten Krankheit, nämlich an der von uns schon so häufig erwähnten Coccidien-erkrankung der Kaninchenleber, kurz betrachten.

Diese Erkrankung wird durch das Coccidium oviforme hervorgerufen.

Dieses Coccidium ist, nach Leuckart,<sup>1)</sup> eiförmig, etwa 33—37  $\mu$  lang und 15—20  $\mu$  breit, hat eine dicke Schale, die an ihrem verjüngten Ende eine mikropylartige Öffnung trägt, die an die Mikropyle der Helmintheneier erinnert. Der Inhalt ist körnig und bald gleichmäßig durch den ganzen Innenraum verteilt, bald auch zu einer kugelförmigen Masse zusammengeballt.

In diesem Zustande gelangen die Schmarotzer aus der Leber und dem Darm der Kaninchen, die sie bewohnen, nach außen, um hier in feuchter Umgebung eine weitere Entwicklung einzugehen.

Der Inhalt zerfällt dabei in vier ovale Sporen (Tetrasporocystidae Doflein), die sich mit einer losen Hülle umgeben und je ein einziges C-förmig gekrümmtes, hyalines Stäbchen ausscheiden, das mit dem der Konkavität dicht anliegenden Körnerhaufen den ganzen Innenraum ausfüllt.

Eingehend untersucht wurde nun diese Erkrankung zuerst von F. A. Zürn.<sup>2)</sup>

Die Gallengänge der erkrankten Leber sind erweitert und verdickt und von einer kleinzelligen Infiltration umgeben; es findet eine Knötchen- und Taschenbildung oft bis zu einer beträchtlichen Größe statt, die angefüllt ist mit käsigen Massen, bestehend aus Leukocyten, abgestorbenen Epithelien, Detritus und aus frei schwimmenden, ovalen Parasiten.

Die infizierten Zylinderepithelien sind größer als die gesunden, der Kern ist mehr oder weniger an die Wand gedrückt.

Die Parasiten selbst sind gekörnt, haben ein helles Zentrum, das, nach Zürn, auf Grund der Färbung mit Weigert's Hämatoxylinlösung als Kern angesprochen werden muß.

Es wird nun zunächst durch je einen Schmarotzer eine Epithelzelle zerstört. Neben der Epithelzerstörung beobachtet

<sup>1)</sup> Die Parasiten des Menschen, 1879—1886, 1, 1. Abt., p. 255 ff.

<sup>2)</sup> Die Schmarotzer auf und in dem Körper unserer Haussäugetiere, 2. Aufl. Weimar 1882/87.



sehr nahe, diese Parasiten in Beziehungen zur Epithelwucherung überhaupt, und besonders zur Krebsbildung zu bringen.

Diese Idee verfocht besonders Bosc<sup>1)</sup> auf Grund seiner Untersuchungen über die Coccidienerkrankung der Kaninchenleber, bei der er oft nußgroße Tumoren fand.

Durch die Invasion des Parasiten in das Epithel wird dieses verdickt, und es entsteht dadurch eine Neubildung. Die Epithelzellen werden, nach Bosc, nur komprimiert, und nicht, wie Zürn u. a. annehmen, zerstört; sie geraten dadurch in Unregelmäßigkeit und bekommen Zelleinschlüsse.

Bosc behauptete, daß die Epithelzelle der infizierten Kaninchenleber genau dieselbe Veränderung erleidet, wie die Krebszelle des Menschen.

Die infizierte Leberzelle fällt dann in das Lumen des Kanals und läßt die Cyste frei.

Der Coccidientumor verkäst im Zentrum, die Gallengänge verschwinden, und es wird eine Unmasse Cystencoccidien frei.

Neben der Leberinfektion leiden Kaninchen auch oft an Hauttumoren, die durch Coccidien verursacht werden. Diese Tumoren gleichen nun, nach Bosc, vollständig den Cancroiden der Menschenhaut!

Bosc stellte auch verschiedene Experimente mit Coccidientumoren von Kaninchen an. So implantierte er z. B. subkutan und aseptisch Teile eines Coccidientumors, der beim Kaninchen spontan sich gebildet hatte, einem anderen Kaninchen.

Nach sechs Monaten soll sich an der geimpften Stelle ein nußgroßer, harter Tumor gezeigt haben.

Tumorstücke in die Pleura eingespritzt sollen eine starke Zerstörung der Lunge verursacht haben, wobei diese mit Knötchen nicht tuberkulöser Natur bedeckt gewesen sein sollen.

Auch durch die intravenöse Impfung soll in der Pleura ein Tumor entstanden sein. Bei Hunden und anderen Tieren hat Bosc ein positives Resultat nicht erzielt. Die Uebertragung ist eine spezifische und nur von Kaninchen auf Kaninchen möglich.

Wir werden jedoch bei der Beurteilung dieser Experimente Bosc's und seiner Schlußfolgerungen genau dieselben Gründe anführen können, die wir schon früher (cfr. S. 536) gelegentlich der allgemeinen Besprechung über die Uebertragbarkeit des Krebses erörtert haben.

Auch Metschnikoff<sup>2)</sup> hat auf die Aehnlichkeit der Coccidienerkrankung des Kaninchens mit der Krebsbildung beim Menschen hingewiesen.

Aber, wie Domergue<sup>3)</sup> hervorhob, ist schon der klinische Verlauf und der pathologisch-anatomische Befund bei der Coccidiose der Kaninchenleber weit verschieden von dem des Carcinoms beim Menschen.

Es handelt sich bei der Kaninchenerkrankung um Abszesse und nicht um Tumorbildung.

<sup>1)</sup> l. c. S. 530. Wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, genauere Einzelheiten über diese Theorie zu erörtern.

<sup>2)</sup> Remarks on carcinomata and coccidia: Brit. med. Journ., 1892, p. 1273 und Revue génér. des Sciences, 1892, p. 629.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.



sehr nahe. diese Parasiten in Beziehungen zur Epithelwucherung überhaupt, und besonders zur Krebsbildung zu bringen.

Diese Idee verfocht besonders Bosc<sup>1)</sup> auf Grund seiner Untersuchungen über die Coccidienerkrankung der Kaninchenleber, bei der er oft nußgroße Tumoren fand.

Durch die Invasion des Parasiten in das Epithel wird dieses verdickt, und es entsteht dadurch eine Neubildung. Die Epithelzellen werden, nach Bosc, nur komprimiert, und nicht, wie Zürn u. a. annehmen, zerstört; sie geraten dadurch in Unregelmäßigkeit und bekommen Zelleinschlüsse.

Bosc behauptete, daß die Epithelzelle der infizierten Kaninchenleber genau dieselbe Veränderung erleidet, wie die Krebszelle des Menschen.

Die infizierte Leberzelle fällt dann in das Lumen des Kanals und läßt die Cyste frei.

Der Coccidentumor verkäst im Zentrum, die Gallengänge verschwinden, und es wird eine Unmasse Cystencoccidien frei.

Neben der Leberinfektion leiden Kaninchen auch oft an Hauttumoren, die durch Coccidien verursacht werden. Diese Tumoren gleichen nun, nach Bosc, vollständig den Cancroiden der Menschenhaut!

Bosc stellte auch verschiedene Experimente mit Coccidentumoren von Kaninchen an. So implantierte er z. B. subkutan und aseptisch Teile eines Coccidentumors, der beim Kaninchen spontan sich gebildet hatte, einem anderen Kaninchen.

Nach sechs Monaten soll sich an der geimpften Stelle ein nußgroßer, harter Tumor gezeigt haben.

Tumorstücke in die Pleura eingespritzt sollen eine starke Zerstörung der Lunge verursacht haben, wobei diese mit Knötchen nicht tuberkulöser Natur bedeckt gewesen sein sollen.

Auch durch die intravenöse Impfung soll in der Pleura ein Tumor entstanden sein. Bei Hunden und anderen Tieren hat Bosc ein positives Resultat nicht erzielt. Die Uebertragung ist eine spezifische und nur von Kaninchen auf Kaninchen möglich.

Wir werden jedoch bei der Beurteilung dieser Experimente Bosc's und seiner Schlußfolgerungen genau dieselben Gründe anführen können, die wir schon früher (cfr. S. 536) gelegentlich der allgemeinen Besprechung über die Uebertragbarkeit des Krebses erörtert haben.

Auch Metschnikoff<sup>2)</sup> hat auf die Aehnlichkeit der Coccidienerkrankung des Kaninchens mit der Krebsbildung beim Menschen hingewiesen.

Aber, wie Domergue<sup>3)</sup> hervorhob, ist schon der klinische Verlauf und der pathologisch-anatomische Befund bei der Coccidiose der Kaninchenleber weit verschieden von dem des Carcinoms beim Menschen.

Es handelt sich bei der Kaninchenerkrankung um Abszesse und nicht um Tumorbildung.

<sup>1)</sup> l. c. S. 530. Wir werden späterhin noch Gelegenheit haben, genauere Einzelheiten über diese Theorie zu erörtern.

<sup>2)</sup> Remarks on carcinomata and coccidia: Brit. med. Journ., 1892, p. 1273 und Revue génér. des Sciences, 1892, p. 629.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.









Die *Engregarinaria* teilte Doflein in folgende Subtribus ein:

- a) *Gymnosporea* (ohne Sporenhülle) und
- b) *Angiosporea* (mit Sporenhülle).

Für uns haben nur die *Gymnosporea* Interesse, weil auch diese Parasiten in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht worden sind.

Bosc rechnete zu den *Gymnosporen*:

- a) das *Halteridium* (im Blute der Lerche),



Fig. 34.

Aus Bosc: Entwicklungsstadium der Gymnosporen und zwar des *Halteridium*.

- b) die *Hemamoeba* (*Laverania*) im Menschenblut.

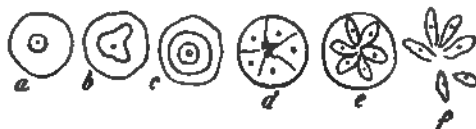


Fig. 35.

Aus Bosc: Entwicklungsstadium der Gymnosporen und zwar der *Hemamoeba* (*Laverania*).

Eine übersichtliche Tabelle über die Entwicklung der Sporozoen  
gibt v. Wasielewski.<sup>1)</sup>

	Gregarinen	Coccidien	Haemosporidia <sup>2)</sup>
<b>W</b> achstum der Sporoziten	teils Zell-, meist Gewebsschmarotzer	stets als Epithelschmarotzer	stets als Blutzellschmarotzer
<b>un</b> geschlechtliche Vermehrung	nur wenig bekannt, dann als Gewebsschmarotzer	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
<b>B</b> ildung der Geschlechtszelle	extracellulär	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
<b>B</b> efruchtung	extracellulär	teils innerhalb, teils außerhalb des Wirtstieres	außerhalb von Zellen (meist im 2. Wirtstier)
<b>G</b> eschlechtliche Vermehrung	außerhalb des Wirtstieres	teils innerhalb, teils außerhalb des Wirtstieres	als Gewebsschmarotzer (meist im 2. Wirtstier)

<sup>1)</sup> l. c. S. 567.

<sup>2)</sup> l. c. S. 598.

Die Coccidien sind also dauernd an die einmal infizierte Wirtszelle gebunden.

Wenn wir die Klassifikation der Sporozoen weiter verfolgen,<sup>1)</sup> so müssen wir noch die II. Unterklasse der Sporozoen, nach Doflein, nämlich die

### Neosporidia

einer Betrachtung unterziehen.

Diese Unterklasse der Sporozoen hat für uns allerdings nicht die Bedeutung, wie die der Telosporidia.

Die Neosporidia sind, nach Doflein, erwachsene, vielkernige Sporozoen, die Sporen bilden können, ohne selbst dabei zugrunde zu gehen. In einem Individuum findet man dann nebeneinander alle Stadien der Sporenbildung.

Doflein unterscheidet nun als

I. Ordnung die Cnidosporidia (Myxosporidia),<sup>2)</sup> charakteristisch durch zwei oder mehrere Sporen in einem Pansporoblasten, der mit einer oder mehreren Polkapseln versehen ist, die birnförmig gestaltet sind und einen langen Faden haben.

II. Ordnung Sarcosporidia. In einem Pansporoblasten entstehen zahlreiche Sporen ohne Polkapseln. Eine Familie dieser Ordnung bilden die Microsporidia.

Die Myxosporidien finden sich fast ausschließlich bei Fischen und einigen Amphibien. Die Untersuchungen L. Pfeiffer's (cfr. S. 575) haben uns interessante Aufschlüsse über diese Gruppe von Parasiten gebracht.

Die Myxosporidien sind eigentlich die einzigen Sporozoen, die imstande sind, große Geschwulstbildungen oft bis Hühnereigröße hervorzurufen, wie man dies bei der durch *Myxobolus Pfeifferi* (einer Untergattung der Myxosporidien) erzeugten Barben-seuche in der Muskulatur dieses Fisches beobachten kann. Die Tumoren ulcerieren und bilden dann kraterförmige Geschwüre.

Den Ausgangspunkt der Infektion bildet eine Muskelzelle. Inmitten dieser Zelle wächst, nach Doflein, ein Myxosporid heran, wächst bis an den Rand, wobei das umgebende Gewebe eine lebhaftere Reaktion zeigt, oder der Parasit kapselt sich ähnlich wie die Trichine zwischen den Muskelfibrillen ein (cfr. auch S. 575).

Ein Teil der Geschwulst degeneriert, oft auch wird eine Wucherung der benachbarten Muskelzellen, die dann gleichfalls infiziert werden, hervorgerufen.

In den großen Geschwülsten findet man nichts mehr von dem Körper der Myxosporidien, sondern überall nur Sporen, welche zu Millionen die Stelle des zerstörten Muskelgewebes einnehmen.

Nach Doflein geschieht diese Infektion hauptsächlich im Sommer, wenn die Fische infolge von Sauerstoffmangel geschwächt sind.

Zu den Myxosporidien gehört auch, nach L. Pfeiffer,<sup>3)</sup> die *Glugea*,<sup>4)</sup> die eine der wichtigsten Parasiten zur Erzeugung von Tumoren sein soll.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 577, 597 und 601.

<sup>2)</sup> Die früheren Autoren stellten diese Parasiten auf die gleiche Stufe mit den Gregarinen (cfr. S. 577).

<sup>3)</sup> Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1895. 5 Nachträge.

<sup>4)</sup> Zuerst von Gluge (Brüssel) im Jahre 1858 in der Haut des Stichlings beobachtet

Die Glugea unterscheidet sich durch die Kleinheit ihrer Sporen, sie ist ovoid und mit einer Polkapsel am spitzen Ende und einer Vakuole am anderen Ende versehen.

L. Pfeiffer erwähnt noch die Glugea bryozoides, die von Korotheff in einem Moostierchen gefunden wurde. Dieser Parasit lebt neben der Wirtszelle und gibt Veranlassung zur Bildung jungen Zellenmaterials zu seiner Ernährung. Darin beruht die Wichtigkeit die Glugea.

Auf die durch Myxosporidien hervorgerufene Pebrinekrankheit haben wir schon an einer anderen Stelle hingewiesen (cfr. S. 575).

Doflein macht noch auf die Pockenkrankheit der Karpfen aufmerksam. Bei dieser Krankheit ist die Epidermis teilweise knorpelhart verdickt, oft auch mit geschwulstähnlichen Auswüchsen besetzt. Diese Tumoren bestehen ausschließlich aus Epithelzellen.

In der Niere der erkrankten Fische fand nun Doflein ein Myxosporidium (*Myxobolus cyprini* Doflein), eine kleine Art mit ein- oder mehrkernigen Formen, oft so zahlreich, daß die Nieren durch Parasiten und Degenerationsprodukte ersetzt waren.

Ueber die Sarkosporidien ist seit den Untersuchungen L. Pfeiffer's wesentlich Neues nicht gefunden worden. Sie haben, nach Doflein, eine schlauchförmige, ovale Gestalt. Die Pansporoblasten haben zahlreiche nieren- oder sichelförmige Körperchen (Sporen). Sie sind ausschließlich intracelluläre Muskelzellen-schmarotzer.

Am bekanntesten ist die Gattung *Sarcocystis Miescheriana*.

Die Microsporidia sind von Doflein als eine Familie der Sarcosporidia aufgestellt worden. Die Stellung, die L. Pfeiffer den Mikrosporidien gegeben hat, haben wir schon an einer anderen Stelle erwähnt (cfr. S. 575).

Genauer erforscht wurde von Balbiani<sup>1)</sup> die durch ein Mikrosporidion erzeugte Krankheit des Seidenspinners, die sog. Pebrinekrankheit, auf die wir schon an einer anderen Stelle hingewiesen haben (cfr. S. 575).

Auf eine durch Mikrosporidien hervorgerufene Erkrankung bei einem marinen Fische (*Callionymus Cyra*) machte Thélöhan<sup>2)</sup> aufmerksam. Die Infektion ist schon äußerlich an den weißen Flecken zu erkennen und besteht in einer cystenartigen Bildung der Primitivbündel.

Die Muskelfibrillen werden durch den Parasiten zur Seite gedrängt, degenerieren und wandeln sich in glasige, hyaline Schollen um, die mit Anilin sich intensiv färben und stark lichtbrechend sind. Dann erfolgt eine Einwanderung von Leukocyten, und an Stelle von Muskeln entsteht Bindegewebe.

Die Krankheit wird allgemein als „*Nosema destruens Thélöhan*“ bezeichnet.

Die Neosporidia wurden von Doflein im Wirtssafte untersucht. Zum Studium der Ausstoßung der Poltäden wandte Doflein als Reagentien Aether, Ammoniak, Glycerin etc. an. Die Konservierung fand in Flemming'scher Flüssigkeit statt. Die Färbung geschah mittelst Boraxkarmin und Hämatoxylin.

<sup>1)</sup> l. c. S. 575. L. Pfeiffer glaubte, daß diese Erkrankung durch Myxosporidien hervorgerufen wurde (cfr. S. 575).

<sup>2)</sup> Comptes rend. de Sciences. Paris 1891. p. 168. (cfr. auch: Les Myxosporidies: *Bullet. scientifique*, 1894.



Aber auch durch den Digestionstractus können Sporozoen in den Körper aufgenommen werden.

Bosc macht z. B. darauf aufmerksam, daß die so häufig mit Coccidien infizierte Kaninchenleber in manchen Ländern kaum angekocht zu Saucen verwendet wird, wodurch die Coccidie im lebenden Zustande in den Digestionstractus des Menschen gelangt, woselbst die resistente Cyste gelöst und den Sporen Gelegenheit zur Weiterentwicklung gegeben wird.

Wir haben auch gesehen, wie häufig Fische, besonders die Süßwasserfische (Barbe, Schleie, Hecht und besonders der Gründling), mit Sporozoen behaftet sind, die hauptsächlich in den Nieren und in der Leber sich ansiedeln.

Nun ist es ja eine bekannte Tatsache, daß Fische bei der Zubereitung nur ganz kurze Zeit gekocht werden, so daß das Innere bei großen Fischen oft nicht ordentlich durchgekocht wird, die kleinen Fische hingegen werden meistens nicht sorgfältig eventriert, so daß häufig beim Genuß von Fischen Sporozoen im lebenden Zustande in den Intestinaltractus des Menschen gelangen können. Auch die Forellen sind, wie wir schon erwähnt haben, oft von Sporozoen und Ciliaten infiziert. Verletzungen durch Gräten, an denen noch Leberstückchen hängen, sind deshalb, nach Bosc, ganz besonders gefährlich. Bosc will beobachtet haben, daß nach Verletzung der Zunge durch eine Forellengräte sich bei einem Manne ein Zungencarcinom entwickelt hätte, in welchem er Cystensporozoen mit vier Sporen und zwei eingeschlossenen, großen Sporozoiten gefunden haben wollte.

Die Insekten und Larven, die im Boden leben, enthalten massenhaft Gregarinen. Die Exkrete aller dieser Tiere infizieren den Boden, die Pflanzen und die Gewässer. Auf dem Lande ist deshalb, nach Bosc, der Krebs besonders häufig verbreitet, weil sich dort leicht auf Kleidern, auf der Haut etc. Insekten niederlassen. Dazu kommt noch oft die Unsauberkeit der Landbewohner. Ein Insekt kann z. B. auf eine wunde Warze tausende Keime ablagern, die nur auf eine günstige Gelegenheit zur Entwicklung warten.

Auch durch die mit Sporozoen infizierten Hände können diese Parasiten auf die Nahrungsmittel und dann in den Intestinaltractus des Menschen gelangen.

Es ist also eine unbestreitbare Tatsache, daß die Gelegenheit zur Infizierung mit Sporozoen beim Menschen häufig gegeben ist.<sup>1)</sup>

Die verschiedenen Parasiten aus der Reihe der Protozoen kommen im tierischen Körper in mannigfachster Art vor und haben auch eine verschiedene Wirkung auf die Zellen und auf das Gewebe.

Feinberg<sup>2)</sup> teilte die Parasiten allgemein ein in:

1. Blutparasiten; 2. Parasiten in freien oder mit Flüssigkeit gefüllten Körperhöhlen; 3. Gewebeparasiten.

Ad 1 gehören: a) Trypanosomen; b) Hämosporidien; c) Serumsporidien.

Ad 2: Darmparasiten (Amoeba Coli Loesch [Dysenterie]), Parasiten der Galle und Saamenblase. Myxosporidien.

<sup>1)</sup> Wir kommen auf Einzelheiten über die Art der Infektion noch an einer anderen Stelle zurück.

<sup>2)</sup> l. c. S. 587.





**selten.** Oft findet man Gewebeparasiten in eingekapseltem und verkalktem Zustande, wenn der Wirt kräftig ist und nicht degeneriert.

L. Pfeiffer hat zuerst die Aufmerksamkeit auf die Sporozoen und ihre Beziehungen zur Krebsentstehung gelenkt, indem er auf die Uebereinstimmung im Bau der menschlichen Krebsgeschwulst mit dem durch Sporozoen hervorgerufenen Tumor hinwies (cfr. S. 576).

Auch Bosc behauptete, daß die durch Coccidien infizierte Zelle der Kaninchenleber genau dieselben Veränderungen erleidet, wie die menschliche Krebszelle, und daß der ganze Vorgang, der bei der Coccidiose sich abspielt, ähnlich der Krebsentwicklung beim Menschen wäre.

Bosc, einer der eifrigsten Verfechter der Sporozootheorie, versuchte nun auch den Beweis für diese Hypothese durch experimentelle Untersuchungen zu erbringen.

Die Sporozoen leben, nach Bosc, in saprophyten Formen, z. B. als Coccidien fast in Reinkultur in der Kaninchenleber. Bisher war es, wie wir gesehen haben, niemals geglückt, Reinkulturen von Sporozoen zu erhalten. Bosc öffnete nun den Sack, in dem die Sporozoen eingeschlossen sind, aseptisch, vermischte den Inhalt mit Bouillon und glaubte auf diese Weise eine Reinkultur von Sporozoen erhalten zu haben.

Mit diesen Kulturen impfte er Kaninchen subkutan und will nach 50 Tagen Tumoren hervorgerufen haben.<sup>1)</sup>

Dieselben Experimente will Bosc auch mit den Coccidien der Gartenschnecke mit positivem Erfolge ausgeführt haben. Mit Gregarinkulturen aus dem Hoden von Lombric (Blindschleiche) will Bosc sarkomähnliche Tumoren beim Kaninchen erzeugt haben. Wir haben schon früher auf die Experimente hingewiesen, die Bosc mit Kaninchentumoren angestellt hat (cfr. S. 607), und auch die kritischen Bedenken erörtert, die sich an diese Experimente knüpften.

Auch Gebhardt<sup>2)</sup> war der Ansicht, daß Protozoen Tumoren erzeugen können, da er beim Frosch zwei Fälle von Pylorustumoren beobachtet hatte, in denen sich Protozoen vorfanden.

Aber Hans Wagner<sup>3)</sup> hat gezeigt, daß es sich bei den Gebhardt'schen Fällen um Pseudotumoren handelte, die durch ein Distomum hervorgerufen waren. Wagner hat nachgewiesen, daß Gebhardt Distomeeneier mit Coccidien verwechselt hätte, ein Irrtum, der bei vielen Forschern vorgekommen ist.

Wir haben auch bereits erwähnt (cfr. S. 609), wie leicht Coccidien mit Eiern von Helminthen verwechselt werden können.

Beide Parasiten sind in einem gewissen Stadium encystiert, länglich oval, haben eine doppelt konturierte Hülle und sind resistent gegen Reagentien. Aber die spätere Entwicklung der Coccidien ist von der der Distomeeneier vollständig verschieden.<sup>4)</sup>

Demselben Irrtum war auch Podwyssozki<sup>5)</sup> ausgesetzt, der im

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 607.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 147, p. 536.

<sup>3)</sup> ibidem Bd. 150, p. 432.

<sup>4)</sup> Cfr. die genauere Beschreibung bei Wagner: Pseudotumoren am Pylorus des Froschmagens — ein Beitrag zu den Irrtümern auf dem Gebiete des Protozoenparasitismus in Geschwülsten: Virchow's Archiv, Bd. 150, p. 432. (Cfr. auch Max Braun: Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1895.)

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. pathol. Anat., Bd. I. 1890, S. 154 und Bd. III. S. 577.



**größte** Interesse der Krebsforscher erweckt und die mannigfachste Deutung erfahren.

Zuerst hat Virchow<sup>1)</sup> derartige Einschlüsse im Epithel der Krebsgeschwülste gesehen und beschrieben und sie unter dem Begriff der endogenen Zellbildung zusammengefaßt. Auch Lebert,<sup>2)</sup> Köster<sup>3)</sup> und viele andere Forscher haben derartige Zelleinschlüsse gesehen, beschrieben und abgebildet.

Späterhin beschrieb dann Langhans<sup>4)</sup> etwas ausführlicher derartige Zelleinschlüsse, die er in den Epithelialzellen eines Carcinoms der Cowper'schen Drüsen gefunden hatte.

Langhans beschreibt diese Gebilde als rundliche Körper von der Größe eines Kerns bis zu einer großen Vakuole mit einer dicken für Kernfärbung zugänglichen Membran umgeben, mit körnigem, leicht gelblichem Inhalt, der keine Kernfärbung (mit Boraxkarmin und Hämatoyxlin) annimmt.

Langhans glaubt diese Gebilde entweder als umgewandelte Kerne, oder Vakuolen, oder als Parasiten (analog den Psorospermien-schläuchen) deuten zu müssen.

Dann beschrieb Thoma<sup>5)</sup> eigenartige Einschlüsse in den Epithelialzellen von Magen- und Brustkrebsen, die er für Parasiten, und zwar für Coccidien hielt.

Diese Einschlüsse lagen in den Epithelkernen. Es handelt sich um einzellige Organismen von 4—15  $\mu$  Durchmesser, die mittelst Färbung mit Hämatoyxlin, Eosin und Alaunkarmin deutlich sichtbar gemacht werden können.

Die Gebilde bestehen aus Protoplasma und einem Kern, haben zuweilen auch ein Kernkörperchen; ihre Gestalt ist rund oder naviellenähnlich, auch sind sie stark lichtbrechend. Sie liegen einzeln, oder in Gruppen von 4—6 Individuen in den Epithelkernen, wobei letztere ihre Färbbarkeit beinahe ganz einbüßen.

Die Kerne erhalten eine blasenförmige Bildung, in denen nur hier und dort neben den Parasiten etwas Körnung nachweisbar ist. Oft befindet sich eine Höhlung im Kern, welche diese Organismen einschließt. Eine Abbildung dieser Gebilde hat Thoma nicht veröffentlicht.

Diese von Thoma beschriebenen Organismen, über deren Beziehungen zur Krebsätiologie er sich allerdings nur mit Vorbehalt aussprach, waren bisher noch unbekannt gewesen, und Hauser,<sup>6)</sup> der sonst ein eifriger Gegner der Parasitentheorie war, glaubte gleichfalls, daß es sich um Coccidien handle, die aber nicht mit der Krebsbildung in Beziehung gebracht werden dürften, weil auch in den Epithelzellen von Tieren Coccidien als harmlose Schmarotzer vorkämen.

**nur** Ähnliche Gebilde beschrieb dann kurz nachher Nils Sjöbring,<sup>7)</sup> mit dem Unterschiede, daß dieser Autor gleich den ganzen

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I und III. (Cfr. auch S. 147.)

<sup>2)</sup> l. c. S. 135.

<sup>3)</sup> l. c. S. 242.

<sup>4)</sup> Deutsche Chirurgie von Billroth und Lücke, 1886, p. 167.

<sup>5)</sup> Ueber eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome (Fort-schritte der Medizin, 1889, Bd. 7, p. 413).

<sup>6)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.

<sup>7)</sup> Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Carcinomen: Fortschritte der Medizin, 1890, Nr. 14.

Entwicklungsgang dieser Parasiten, die er zuerst als Sporozoe ansah, und zwar aus der Gruppe der Mikrosporidien, beobachtet zu haben glaubte.

In den hypertrophischen Geschwulstzellen fand Sjöbring zunächst rundliche Körperchen von wechselnder Größe, die er als Jugendformen der Parasiten anspricht.

Sjöbring gibt folgende Beschreibung von dem Entwicklungsgang des Parasiten:

Der Keim dringt in den Kern der Epithelialzelle ein und erscheint hier zuerst als kleiner, runder, kernloser, protoplasmatischer Körper, oft von einem hellen Hof umgeben. Diese von Sjöbring als Jugendzustand aufgefaßte Form des Parasiten ist mit Eosin stark färbbar.

Dann wächst der Parasit, tritt aus dem Kern in das Protoplasma der Zelle und von hier oft in eine andere Zelle. Der Parasit vermag, nach Sjöbring, diese Wanderung auszuführen, weil er Fortsätze zur Bewegung besitzt.

Die Protoplasma-masse des Parasiten umfließt nun den Zellkern, welcher degeneriert und zerfällt. Die Parasiten fressen also die Kerne auf, deren Chromatin in Form klumpiger Ballen im Inneren der Parasiten erscheint; die achromatische Substanz tritt in Form heller Tropfen aus. Das Zellprotoplasma wird zur Seite gedrängt und aufgelöst.

Es bleibt der Parasit übrig. In diesem treten nun dunkle Punkte auf in kleinen abgekapselten Räumen; das sind, nach Sjöbring, Sporen, deren Zahl oft 20—30 beträgt. Durch eine sehr feine Membran sind diese Sporen zu einer Sporencyste verbunden.

Die Sporen selbst sind kleine, gebogene Stäbchen mit an einem geschwollenen Ende. Dann platzt die Sporencyste, die Sporen werden frei, und nun beginnt wieder der neue Entwicklungsgang des Parasiten und der Zellinfektion.

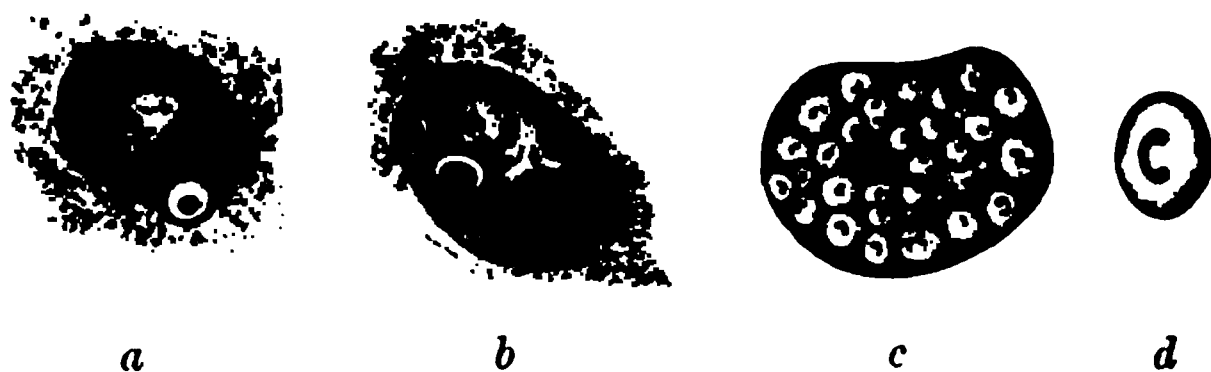


Fig. 36.

Nach Nils Sjöbring. *a* = Fig. 1, *b* = Fig. 2, *c* und *d* = Fig. 12 und 13.

(Fig. *a* = Epithelzelle mit eingekapseltem Zelleinschluß und färbbarem Inhalt, seitwärts von dem noch intakten Kern. Fig. *b*. Die fraglichen Körperchen befinden sich im Zellkern selbst. Fig. *c* und *d* = Sporulation der Parasiten.)

Sjöbring hatte, ebenso wie Thoma, seine Untersuchungen an Präparaten von Leichen gemacht, den Beweis dafür aber, daß die von ihm als Parasiten beschriebenen Gebilde in irgendwelche ätiologische Beziehung zur Krebsbildung stehen, nicht erbracht.

Die Befunde Sjöbring's wurden nun von vielen Forschern nachgeprüft und auch bestätigt, aber die Deutung derselben als Parasiten stieß auf Widerspruch.



Kürsteiner fand nun als Zelleinschlüsse Gebilde, die er als fremdartig ansehen zu müssen glaubte.

Diese Gebilde lagen in Gruppen als Zelleinschlüsse, sie haben einen peripherischen, hellen Saum und einen zentralen, fast homogenen Körper, der die Eosinfarbe des umgebenden Protoplasma annimmt. Derartige Gebilde fand Kürsteiner oft zu vielen Hunderten in einer Zelle. Außerdem fand Kürsteiner noch vereinzelt größere Vakuolen in den Zellen von regelmäßiger Figur, die mit den Sjöbring'schen Parasiten identifiziert, obwohl kleine Abweichungen vorhanden wären.

So hat z. B. Kürsteiner eine scharfe Abgrenzung der Vakuolen niemals sehen können.

Kürsteiner läßt aber die Frage offen, um was es sich bei diesen Zelleinschlüssen handelt.

Hingegen behauptete Josef Schütz,<sup>1)</sup> der die von Sjöbring und Siegenbeck van Heukelom beschriebenen Zelleinschlüsse ebenfalls gesehen hat, daß es sich nicht um parasitäre Organismen handle, sondern um rote Blutkörperchen, die infolge eines endarteriitischen Prozesses aus den Gefäßen auswandern und in Zellkerne eindringen, wobei sie vollständig amöboide Formen annehmen können. Die roten Blutkörperchen besitzen auch, nach Schütz, dieselben tinktoriellen Eigenschaften, wie die von Sjöbring als Jugendformen beschriebenen parasitären Gebilde. Die Sporocysten Sjöbring's hält Schütz für Zerfallsprodukte von Leukocyten mit fragmentiertem Kern.<sup>2)</sup>

Als Degenerationsprodukte von Zellen bezeichneten Borre und Nöggerath<sup>4)</sup> die Sjöbring'schen Parasiten.

Sehr eingehend untersuchte dann Ribbert<sup>5)</sup> die Natur der in den Epithelzellen von Carcinomen gefundenen Zelleinschlüsse.

Ribbert benutzte für seine Forschungen die Hermann'sche Flüssigkeit<sup>6)</sup> und färbte die Präparate nach der Flemming'schen Methode<sup>7)</sup> sukzessive mit Saffranin, Gentiana und Orange.

Die von Sjöbring beschriebenen Gebilde fand Ribbert im Zentrum und in den älteren Schichten, er hält sie aber für degenerierte Epithelzellen oder deren Kerne. Ribbert erklärt die Entstehung dieser Gebilde folgendermaßen:

Um die zentrale Zelle (cfr. Fig. 37a) legt sich eine zweite Hälfte, oder in noch größerem Umfang herum, eine dritte folgt daneben seitlich oder gegenüber etc.

Die zentrale Zelle geht eine Metamorphose ein.

Die Anlagerungen können aber, nach Ribbert, auch in anderer Weise erfolgen, aber es handelt sich hierbei nur um einen scheinbaren Einschluß; denn die kleinere Zelle liegt in einer tiefen Grube der größeren, worauf schon Steudener<sup>8)</sup> aufmerksam gemacht hat.

<sup>1)</sup> Ueber die protozoen- und coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. Frankfurt a. M. 1890. Cfr. auch Münchener med. Wochenschr., 1890, Nr. 28 u.

<sup>2)</sup> Cfr. auch Ramsay Wright: The pathogenic. Sporozoa. Toronto 1890.

<sup>3)</sup> Arch. de méd. expér. Paris 1890, II, p. 786.

<sup>4)</sup> l. c. S. 436.

<sup>5)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1891, p. 1179.

<sup>6)</sup> Cfr. Archiv f. mikroskop. Anat., Bd. 43.

<sup>7)</sup> ibidem.

<sup>8)</sup> Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 4, p. 188. Cfr. auch S. 244 und 277.

Die Metamorphose der zentralen Zelle besteht nun, nach Ribbert, darin, daß das Protoplasma sich verdichtet, trübe wird und die Zelle sich verkleinert. Die umgebenden Zellen folgen nicht nach, und es



Fig. 37.

Aus Prof. H. Ribbert: Ueber Einschlüsse im Epithel der Carcinome

bildet sich ein Hohlraum (Vakuole). Das Protoplasma wird schließlich hyalin. Der Kern bleibt oft erhalten, oft aber verschmilzt er auch mit dem Protoplasma. Es wird also aus der Zelle ein homogener, rundlicher Körper, der in einer Vakuole liegt!

Diese homogen gewordene Zelle kann verschieden groß sein und auch verschiedene Formen annehmen.

Die degenerierte Zelle hat einen feinen, radiär gestreiften Rand (Fig. 37a), einen Stachelsaum, oder sie kann auch nach innen gestreift sein (Fig. 37d).

Die doppelten Konturen der Vakuolen sind, nach Ribbert, ein Produkt des Protoplasma. Die Zelle kann auch zu einer feinen, körnigen Masse zerfallen.

Wenn die großen Zellen degenerieren, entstehen besonders große, umfangreiche, homogene, konzentrisch angeordnete Gebilde, die Sjöbring für parasitäre Entwicklungsstufen hielt.

Auch die von Sjöbring als Jugendformen des Parasiten beschriebenen rundlichen, kleinen Körperchen in einer großen Zelle (cfr. S. 622) hat Ribbert in einem Blasenkarzinom gesehen, niemals aber die von Sjöbring als „Sporen“ bezeichneten sichelförmigen Gebilde.

Die in der Zelle liegenden großen und kleinen Vakuolen, oft 2—5, hält Ribbert für Produkte von Kernmetamorphosen,<sup>1)</sup> bei denen eine Verklumpung des Chromatins und ein Zusammenfließen in homogene Tropfen stattfindet.

Der Kern kann auch allein schrumpfen, dann erscheint an seiner Stelle eine Vakuole, welche auch aus einer blasigen Aufquellung der Kerne entstehen kann, ein Umstand, auf den schon Virchow<sup>2)</sup> aufmerksam gemacht hat. Die Kerne können auch eine unvollkommene Mitose<sup>3)</sup> (Riesenkerne = Riesenmitose) zeigen, die vielleicht auf eine ungenügende Ernährung zurückgeführt werden könnte, wie es bei älteren Zellen öfters der Fall zu sein pflegt. Auch Nöggerath<sup>4)</sup> fand in den Zellen ähnliche Gebilde wie Sjöbring, neben den größeren, kleinste, ganz wasserhelle Kügelchen

<sup>1)</sup> Cfr. auch S. 461.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. I, Tafel II, Fig. 5.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 415, 464 ff.

<sup>4)</sup> l. c. S. 436.

(Cysten mit eingeschlossenen Sporen nach Sjöbring). Aber eben-  
wie Ribbert, erklärt auch Nöggerath die Sporencyste als  
Degenerationsprodukt der Zelle resp. des Kerna.

Fabre-Domergue<sup>1)</sup> hält die von Sjöbring beschriebenen  
Gebilde für identisch mit den von Thoma gesehenen. Er sieht ab-  
diese Einschlüsse für Hefepilze<sup>2)</sup> und nicht für Sporozoen an.

In jüngster Zeit hat nun Sjöbring<sup>3)</sup> wieder Krebsparasiten  
beschrieben, die er zu den Rhizopoden, speziell zu den Forami-  
niferen zählte (cfr. S. 599 u. 594), während die früher beschriebenen  
Parasiten von Sjöbring als Mikrosporidien resp. Sporozoen an-  
gesehen wurden.

Sjöbring nennt die von ihm in jüngster Zeit beschriebenen  
Gebilde Rhizopodeida (rhizopodenähnlich) und will eine Kultur  
dieser Parasiten aus einem Mammacarcinom am 13. April 1901 auf  
dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie demon-  
striert haben.

Wir haben schon erörtert, daß, nach Ansicht der bedeutendsten  
Zoologen, eine Reinkultur von Protozoen bisher keinem Forscher  
geglückt ist (cfr. S. 593). Die Amöbenkulturen von Zaubitz er-  
(cfr. S. 593) waren mit Bazillen vergesellschaftet. Die Coccidi-  
enkulturen von Bosc (cfr. S. 619) sind auch nicht ganz einwandfrei.  
Wir werden deshalb auch allen Grund haben, gegen diese Sjöbring's-  
schen Reinkulturen von Rhizopoden skeptisch zu sein.

Auch von diesen Parasiten glaubte Sjöbring den ganzen Ent-  
wicklungsgang beobachtet zu haben.



Fig. 38.

a = Kolloidverwandelte Sarkode-  
formen. Die Wellenlinien bilden  
die Anlegungsflächen zweier  
Sporophoren b = Plasmodium  
mit vakuolisiertem Endosark.

Aus Sjöbring (Krebsparasiten: Arch. f. klin. Chir., Bd. 65, Taf. II).



Fig. 39.

Pseudomitosen. Sarkode-  
formen, deren Chromatin in kurzen  
Schleifen und Körnern erscheint,  
und die Mitosen vortäuschen  
können.

Die Rhizopodeida entwickelt sich aus der von Sjöbring zu-  
beschriebenen Sarkodeform (cfr. S. 622 u. Fig. 38 a), die eine struktu-  
lose, kaum vom Fett zu unterscheidende Masse darstellt.

Beim Heranwachsen wird die Sarkode kugelförmig mit einer  
feinen, kutikularen Saum an der freien Fläche. Die Sarkoden lehnen  
sich gern an Fettkugeln an.

<sup>1)</sup> l. c. S. 376.

<sup>2)</sup> Cfr. Comptes rend. du Congrès de Chirurgie, 1891, und in mehreren Arbeiten  
der Comptes rend. de la Société de Biologie, 1892.

<sup>3)</sup> Über Krebsparasiten: Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 65, 1902, S. 93 mit 1 T.



Die freien Sarkodeformen haben in ihrem Innern vakuolen-ähnliche Gebilde (cfr. Fig. 38b).

Die Sarkoden haben, nach Sjöbring, die mannigfachsten Formen, und zeigen oft mitosenähnliche Erscheinungen. Aus diesen Pseudomitosen (cfr. Fig. 39) entstehen nun, nach Sjöbring, die Pianese-Plimmer'schen Gebilde,<sup>1)</sup> die er übrigens nicht für Hefezellen hält. Diese Gebilde sind kolloidartige, stark glänzende, färbare Kügelchen.

Dann findet eine Entwicklung der Sarkoden zu Pseudoplasmodien statt (entspricht, nach Sjöbring, der Phase der Schizogenie der Sporidien resp. Amöbosporidien).<sup>2)</sup>

Es bildet sich eine große Menge schlauchförmiger „Sporophoren“, die sich später in gestielte Zellen umwandeln. Auch die Tochterzellen können sich nach dieser Art vermehren, wodurch oft große, vielverzweigte Pseudoplasmodien entstehen. Diese Gebilde haben, nach Sjöbring, große Aehnlichkeit mit der Ophryocystis Bütschli's. Schneider, sind aber nicht, wie Pfeiffer angenommen hat, identisch mit den Amöbosporidien (cfr. S. 577).

In den Reinkulturen fand Sjöbring noch Gebilde, die sich mit Anilinblau färbten. Diese hält er jedoch für invaginierte Gewebszellen, die er als die Mutterform der rhizopodenartigen Parasiten ansieht.

Sjöbring studierte nun auch noch eingehend die Biologie der Rhizopoden, von denen wir bereits einen kurzen Abriß gegeben haben (cfr. S. 589).

Nach Sjöbring hat jede Spezies ihre konstante Bauart. Es gibt spiralg gebaute, offene und geschlossene Formen. Die offenen sind am charakteristischsten. Sjöbring gibt dann noch eine genauere Beschreibung des feineren Baues, besonders der Kammern, bei denen der Kern aktiv tätig ist.

Der Sporulationsvorgang ist, nach Sjöbring, folgender: Es wird eine Brut in Gestalt von kleinen, zarten Blasen im zentralen Teil gebildet, die später durch die Windungen der „Schnecke“ hindurchschlüpfen, bis sie schubweise nach außen entleert werden.

Dieser Vorgang findet periodisch statt.

Die Sporen sind spindelförmig (Amöben- und Malaria-sporen ähnlich) und teilen sich noch in feinste, färbbare Pünktchen.

Neben diesen rhizopodenartigen Gebilden fand Sjöbring noch Pseudogeißelformen (phylogenetisch den Chromatinfaden des mitotischen Zellkerns darstellend),<sup>3)</sup> die ihre eigene Entwicklung haben und den Polimitusformen der Hämoctozoen ähnlich sind.

Die von Sjöbring beschriebenen Parasiten haben nun nicht eine konstante Form, sondern weisen mannigfache Variationen auf. Sjöbring erklärt dies dadurch, daß die reproduktiven Funktionen des Parasiten sich von den vegetativen fast vollständig emanzipiert haben. In den Kulturen wäre, nach Sjöbring, nur eine Entwicklungsphase der Parasiten vorhanden, die durch die Färbefähigkeit, die gleichsam als Entwickler dient, sichtbar gemacht wird. Die Plasmodien kommen, nach Sjöbring, niemals

<sup>1)</sup> Wir kommen noch späterhin auf diese Gebilde zurück.

<sup>2)</sup> Cfr. auch S. 577, 579, 600 etc.

<sup>3)</sup> Cfr. auch S. 416.



Die im Zentrum der Carcinome vorhandene Krebsmilch<sup>1)</sup> stellt, nach Gaylord, oft Reinkulturen dieser Parasiten dar, die er zu den Protozoen zählt, ohne sie jedoch näher zu klassifizieren.

Wir haben die Sjöbring'schen Befunde hier bei der Sporozootheorie erörtern müssen, weil Sjöbring zuerst seine Organismen für Sporozoen hielt, die sich dann zu Rhizopoden entwickeln.

Nach unseren jetzigen Kenntnissen von den Protozoen ist es fast ausgeschlossen, daß dies geschehen kann, da, wie wir gesehen haben, die Sporozoen und die Rhizopoden selbständige, große Klassen der Plasmodomen bilden. Außerdem haben wir auch schon unsere Bedenken gegen die Reinkulturen von Protozoen ausgesprochen. Damit würden auch die mit solchen Kulturen angeblich erzielten positiven Impfresultate hinfällig werden. Ferner hat Sjöbring so mannigfache Formen gesehen und beschrieben, daß man Zweifel hegen kann, ob es sich wirklich um Parasiten handelt, da diese doch meist eine konstante Form zeigen. Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, allgemein auf diese Parasitenbefunde zurückzukommen.

In ähnlicher Weise wie Sjöbring, glaubte auch P. Foa<sup>2)</sup> den ganzen Entwicklungsgang eines Parasiten in der Krebszelle beobachtet zu haben, den er zu den Coccidien zählte.

Foa fand diese Gebilde im Protoplasma der Krebszelle, hauptsächlich in Mammacarcinomen, wo sie, allerdings nicht sehr zahlreich, zu beobachten sind.

Foa härtete die Schnitte in Sublimat oder Alkohol, färbte mit Safranin in Verbindung mit Hämatoxylin und dann schwach orange.

Es färbt sich dann der Zellkern mit Safranin, das Protoplasma mit Orange, während die parasitären Körperchen nur durch Hämatoxylin blau gefärbt werden.

Foa wollte nun folgende Stadien eines Entwicklungsganges dieser von ihm als parasitär angesehenen Gebilde verfolgt haben.

I. Stadium: Man sieht sehr kleine, runde, bläschenförmige Körperchen im Protoplasma der Krebszelle mit einem sehr feinen Protoplasma, umgeben von einer doppelt konturierten Kapsel. Das ganze Gebilde hat etwa die Größe eines Zellkerns.

II. Stadium: Das Gebilde wächst, das Protoplasma verschwindet, es bildet sich eine homogene Cyste mit einem Zentralkörperchen und feinen von der Peripherie nach dem Zentrum verlaufenden Fäden. Das ganze Körperchen sieht dann wie eine Kokarde oder Rosette aus.

III. Stadium: Das Zentralkörperchen schwillt an, im Kerngebilde treten feine Punkte auf, und schließlich zerfällt das ganze Gebilde in viele, homogene, stark lichtbrechende Körperchen, die, nach Foa, vielleicht „Sporen“ sein könnten.

Der Kern der Krebszelle wird beim Wachsen des Parasiten zur Seite gedrängt.

Auffallend ist allerdings in den Abbildungen Foa's die blaß violette Färbung des Kerns der Krebszelle im Gegensatz zu den intensiv blau gefärbten Zelleinschlüssen.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 153.

<sup>2)</sup> *Sopra alcuni corpi inclusi nelle cellule cancerose*: Gazzeta med. di Torino, 1891, No. 36 und Zentralbl. f. Bakteriolog., Bd. XII, 1892, p. 185–192, Taf. II und III. Arch. per le Scienze med., T. XVII, p. 253. Arch. ital. de biol., T. XX, Fasc. I. (Cfr. auch 11. med. internat. Kongreß, 1894.



Steinhaus<sup>1)</sup> machte ganz besonders auf das veränderte Färbungsvermögen der degenerierenden Krebszelle aufmerksam, hauptsächlich in Hautcarcinomen. Die degenerierten Zellen liegen oft in einem Hohlraum und haben eine radiäre Randausstrahlung (Protoplasmafaserung!). Steinhaus hält die Foa'schen Gebilde für modifizierte Epithelzellen.

Wir ersehen jedenfalls, daß das verschiedene Färbungsvermögen zwischen Zelleinschlüssen und Zellbestandteilen allein in keiner Weise maßgebend sein kann für die parasitäre Natur der ersteren, wenn nicht noch zwingendere Beweise dafür angeführt werden können.

Während Thoma und Foa hauptsächlich Zelleinschlüsse aus Epitheltumoren der Haut als parasitäre Gebilde beschrieben, glaubte Soudakewitsch<sup>2)</sup> auch in Drüsencarcinomen derartige Gebilde gefunden zu haben, die er gleichfalls als Parasiten aus der Reihe der Sporozoen anspricht.

Soudakewitsch härtete seine Präparate in der ersten Zeit in Alkohol, späterhin in Osmiumsäure. Er fand runde, oder ovale, helle, intracellulär liegende Gebilde als scharf konturierte Vakuolen von der Größe eines Zellkerns.

Der Zellkern wird zur Seite gedrängt und nimmt Sichelform an. Im Innern dieser Vakuolen finden sich mit Hämatoxylin färbbare Körperchen verschiedener Gestalt, bald sichel-, bald stern-, bald rosettenförmig. Dann solche mit radiärer, feinen Streifung und stäbchenförmige, leicht gebogene Gebilde mit Anschwellungen an beiden Enden.

Diese Gebilde hielt Soudakewitsch für Parasiten. Er fand auch eingekapselte Formen an den Randpartien mit Erscheinungen der Segmentierung, die er als einen Vermehrungsvorgang durch Sporulation auffaßt.

Vom Zellkern unterscheiden sich diese Gebilde durch das Verhalten gegen Hämatoxylin. Die Zelleinschlüsse werden violett gefärbt, der Kern blau.

Ähnlich wie Sjöbring glaubt auch Soudakewitsch verschiedene Entwicklungsstadien des Parasiten beobachtet zu haben:

Im I. Stadium erscheint der Parasit als eine rundliche Colloidmasse.

Im II. Stadium entwickelt sich ein Kern, und es findet eine Kernteilung statt.

Die Zelleinschlüsse sind von einer doppelten, konturierten Kapsel eingehüllt.

Das Wachstum der Parasiten vollzieht sich zunächst als kernlose Form von colloidem Aussehen, wobei die Gestalt homogen oder radiär, oder rosettenartig sein kann.

Diese kernlosen Formen hält Soudakewitsch für Jugendzustände von Sporozoen.

Es gibt aber auch kernhaltige Arten mit den allerver-

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 127.

<sup>2)</sup> Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intrannuléaire chez l'homme (Annales de l'Inst. Pasteur, 1892, p. 145.; Parasitisme intracellulaire des néoplasies cancéreuses (Annales de l'Inst. Pasteur, T. VI, 1892, p. 547.). Ueber Erscheinungen der Metachromasie, welche von den in Carcinomzellen parasitierenden Sporozoen manifestiert werden (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XIII, 1893, p. 451.).

schiedensten Formen (stern-, sichel- oder strahlenförmig), die stark färbbare Granula enthalten. Durch das Wachstum des Parasiten wird die Zelle ausgedehnt, die Kapsel platzt und die Sporen werden frei.

In einzelnen Zellen fand Soudakewitsch oft viele Parasiten; er spricht von einer „Infection multiple“ der Zelle.

Diese von Soudakewitsch als parasitär angesehenen Gebilde sind unzweifelhaft identisch mit den von Foa beschriebenen. Auch Soudakewitsch stützt sich hauptsächlich auf die Verschiedenheit der Färbung zwischen Zellkern und Zelleinschlüssen gegenüber Hämatoxylin.

Einen warmen Anhänger fand Soudakewitsch in Metschnikoff,<sup>1)</sup> der diese Befunde bestätigte und für Coccidien erklärte, obwohl eine gründliche Untersuchung nicht stattgefunden hatte; denn kurz nachher setzte er noch hinzu: „Comme dans ces tumeurs on ne trouve qu'un nombre limité de stades qui ne résument point le développement complet des coccidies, il faudrait rechercher ce que deviennent les parasites en dehors de l'organisme malade.“

Hingegen erklärte sich Borrel<sup>2)</sup> als entschiedener Gegner der von Soudakewitsch und den anderen bisher erwähnten Autoren ausgesprochenen Theorie von der parasitären Natur der beobachteten Zelleinschlüsse.

„Pour ma part,“ sagt Borrel (S. 13), „je n'ai rencontré que deux fois de véritables parasites dans l'examen de plus de cent tumeurs d'origine diverses.“

Soudakewitsch will aber immer derartige Parasiten gefunden haben. Borrel behauptet nun (S. 26): „Soudakewitsch a donné des figures qu'il considère comme parasites et qui présentent des filaments radiaires; je me demande, si ce ne sont pas des éléments cellulaires semblables à ceux que j'ai décrits dans la première partie de ce travail.“<sup>3)</sup>

Borrel glaubte, daß es sich bei den von Soudakewitsch beschriebenen Zelleinschlüssen um endogene Zellen gehandelt hätte, die leicht mit Coccidien verwechselt werden könnten.

Als charakteristisch für die endogene Zellbildung<sup>4)</sup> hebt Borrel folgendes hervor:

1. Der Kern der Krebszelle, in welcher die endogene Zelle sich befindet, wird nie zur Seite geschoben, hat deshalb auch nie eine Sichelform.
2. Ein großer Kern in der endogenen Zelle spricht gegen Parasiten.
3. Der Kern im Parasiten ist immer klein und unterscheidet sich wesentlich von dem der Epithelialzellen.

Nach Korotneff<sup>5)</sup> nun wäre diese Behauptung Borrel's durchaus nicht richtig, denn auch bei Coccidien finden sich, wie Thélohan<sup>6)</sup> beobachtet hat, oft sehr große Kerne (cfr. auch S. 602).

<sup>1)</sup> Annales de l'Institut Pasteur, 1892, S. 158. Brit. med. Journ. 10. Dez. 1892, und Revue génér. des Sc., T. III, 1892, p. 629.

<sup>2)</sup> Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma. Thèse Montpellier, 1892, 30 S. und 2 Tafeln, und: Arch. de méd. expér., T. II, 1890, p. 786.

<sup>3)</sup> Wir kommen noch späterhin auf diese Gebilde zurück.

<sup>4)</sup> Cfr. auch S. 147, 244 und S. 624.

<sup>5)</sup> l. c. S. 585.

<sup>6)</sup> Sur les Sporozoaires indéterminés, parasites des poissons (Journ. de l'Anatomie et de la Physiol., 1892).

Korotneff, der ein eifriger Anhänger der parasitären Theorie der Krebsbildung ist, glaubte, daß Borrel Sporozoiten als endogene Zellen beschrieben hätte.

Borrel war der Ansicht, daß die endogene Zellbildung durch folgenden Umstand zustande käme:

„La division du protoplasma ne suit pas toujours la division du noyau; il en résulte la formation de grandes cellules à noyaux bourgeonnants ou multiples; ou bien la division du noyau étant produite, une partie seulement du protoplasma de la cellule-mère s'isole autour d'un lobe du noyau dans l'intérieur de la cellule primitive. Il en résulte une formation endogène!“

Aber Korotneff bezweifelt diesen Vorgang; er glaubt, daß Borrel vielleicht eingewanderte Mesoblastemelemente für Krebszellen angesehen hätte, bei denen Fragmentierungsprozesse des Kerns vorkämen.

Trotzdem hielt Borrel<sup>1)</sup> bis in die Neuzeit an seiner Auffassung fest, daß es sich bei den Befunden von Soudakewitsch um keine parasitären Einschlüsse handle, er glaubte, daß die Färbungsmethode von Soudakewitsch für Schleim spräche, und nicht für Parasiten!

Die bisher als Parasiten gedeuteten Gebilde lagen entweder im Kern oder im Protoplasma der Krebszelle.

Einen Schritt weiter gingen Podwyssozki und Sawtschenko,<sup>2)</sup> indem sie sowohl intracellulär als auch extracellulär Parasiten keim Krebs gefunden haben wollten, die sie als Sporozoen, speziell als Coccidien ansahen.

Die Präparate wurden in Flemming'scher Lösung fixiert, mit aniliertem Safranin gefärbt und dann mit Alkohol unter Zusatz von Pikrinsäure gewaschen.

Gefunden wurden die angeblichen Parasiten hauptsächlich in Mamma- und Hodencarcinomen, aber niemals im Zellkern, wie es bei den Sjöbring'schen Befunden der Fall war, sondern nur im Protoplasma der Krebszellen und in den Lymphspalten.

Die intracellulär gelegenen Parasiten sind kleine, abgekapselte Körperchen von sichelförmiger Gestalt mit homogenem Protoplasma und mehreren rundlichen Chromatingranulis.

Die extracellulär gelegenen sind voluminöser und erscheinen entweder als Sporocysten oder als freie Parasiten von kleineren Dimensionen.

Als Beweis für die parasitäre Natur dieser Gebilde führen die Autoren nur die sichelförmige Form an, die für die Sporozoen resp. Coccidien charakteristisch wäre (cfr. auch S. 599). Die Sporozoen selbst sehen die Autoren allerdings nicht als die eigentliche Ursache der Krebsbildung an, sie beschleunigen nur den Zerfall der Geschwulst und vergiften den Körper durch Bildung von Toxinen.

Foa<sup>3)</sup> nun behauptete, daß ähnliche Bilder, wie sie Podwys-

<sup>1)</sup> Les théories parasitaires du Cancer (Annales de l'Institut Pasteur, 1901, No. 2).

<sup>2)</sup> Ueber Parasitismus bei Carcinomen nebst Beschreibung einiger in den Carcinomgeschwülsten schmarotzenden Sporozoen (Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XI, 1892, p. 491—500, 532—538, 559—565 und 2 Tafeln (Taf. VII und VIII).

<sup>3)</sup> Arch. ital. de Biol., T. XX, Fasc. I.

sozki und Sawtschenko beschrieben haben, auch in embryonalen Zellkernen vorkämen und beruft sich auf die Beobachtungen (Cornil,<sup>1)</sup> der derartige „Sicheln“ bei Kernzerfall beobachtet hat. Da nun die beiden Autoren angaben, daß sich die sichelförmige Gebilde wie Chromatin färbten, so liegt die Annahme nahe, daß diese Gebilde vom Kern stammen, da die färbbare Substanz des Zellkerns aus Chromatin besteht (cfr. auch S. 414).

Auch Domergue<sup>2)</sup> hielt diese Parasiten für Zerfallsprodukte des Kerns, während Kürsteiner,<sup>3)</sup> der im Protoplasma der Epithelien eines Papilloms Gebilde mit 60—100 Körperchen, ähnlich den von Podwyssozki und Sawtschenko beschriebenen Sporocysten, gesehen hat, die Frage offen läßt, um was es sich hier handelt.

Bei allen bisher beschriebenen, angeblich parasitären Einschlüssen hat ein direkter Beweis für die parasitäre Natur dieser Gebilde und ihrer Beziehungen zur Krebsentstehung nicht erbracht werden können. Entweder beriefen sich die Autoren nur auf die morphologische Ähnlichkeit der Zelleinschlüsse mit Sporozoen (Thoma, Podwyssozki und Sawtschenko), oder auf das verschiedene Färbungsvermögen zwischen Zellkern und parasitären Einschlüssen (Foa), oder man glaubte Reinkulturen und positive Impfresultate (Sjöbring) erzielt zu haben. Jeder Autor hat aber etwas anderes gesehen und beschrieben, und jeder war nur imstande, einen von den drei genannten Faktoren als Beweis für die Richtigkeit seiner Behauptung heranzuziehen.

Eine konstante Form, wie sie sonst den Sporozoen eigen ist, hat kein Autor als Zelleinschluß gesehen, und der morphologische Beweis reicht in keiner Weise aus zur Annahme parasitärer Organismen, da wir gesehen haben, welche mannigfache Formen (auch Sicheln und Schleifen!) bei der Karyokinesis des normalen Zellkerns zustande kommen.<sup>4)</sup>

Trotz aller Einwände verteidigte besonders Podwyssozki<sup>5)</sup> die parasitäre Natur der von ihm beschriebenen Gebilde. Aber alle angeführten Gründe können wir nicht für stichhaltig halten, um so weniger, als, wie wir gesehen haben (cfr. S. 619), dieser Autor auch Distomeeneier für Coccidien gehalten hat.

Trotzdem beschrieb späterhin auch Vitalis Müller<sup>6)</sup> derartige extra- und intracellulär gelegene Parasiten in Krebstumoren, die mit den von Podwyssozki und Sawtschenko beobachteten Gebilden große Ähnlichkeit hatten.

Müller will folgende drei Formen von Parasiten, die er allerdings nur allgemein als Protozoen bezeichnet, in Krebsgeschwülsten (Uteruscarcinomen) beobachtet haben:

- 1, vereinzelte Cysten mit heller, doppeltlichtbrechender Membran (incystierte Protozoen);
- 2, kleinere, extracellulär gelegene Cysten und Kapseln (Dauerzysten der Protozoen-Sporocysten Podwyssozki's);

<sup>1)</sup> Arch. de physiol., 1886, p. 310.

<sup>2)</sup> l. c. S. 376.

<sup>3)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 130 (cfr. auch S. 624).

<sup>4)</sup> Cfr. S. 416.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. Bakteriöl., Bd. XII, p. 551, ibidem Bd. XV, 1894. La Presse méd., 1896, No. 18.

<sup>6)</sup> Arch. f. Gynäkol., Bd. 48, 1895, p. 361.



3. nicht incystierte, intracelluläre Gebilde von verschiedener Form aus Plasma und Kernsubstanz bestehend.

Hingegen gab Sawtschenko späterhin zu, daß er in bezug auf die bisher von ihm als Sporozoen gedeuteten Gebilde sich im Irrtum befunden hätte: ganz besonders trafe dieser Irrtum bei den extracellulär gelegenen Formen zu.

Durch weitere Untersuchungen glaubte jedoch Sawtschenko<sup>1)</sup> noch eine andere Art von Sporozoen in Krebsgeschwülsten gefunden zu haben. Allerdings stützt sich Sawtschenko auch bei diesen weiteren Forschungen nur auf die morphologische Ähnlichkeit der von ihm beschriebenen Gebilde mit Sporozoen. Die Parasiten lagen stets im Protoplasma der Zelle, der Zellkern ist beiseite gedrückt. Die Parasiten stellen froschlarvenähnliche, intravakuoläre Körperchen dar mit Bewegungsfähigkeit! Man findet oft Kopf und Schwanz desselben Parasiten in verschiedenen Zellen (Wanderung!)

Der Lebensgang dieser Parasiten ist nun, nach Sawtschenko, folgender:

Die Körperchen kapseln sich zu rundlichen Räumen ein. In der Umgebung im Protoplasma treten kleine, runde, vakuolenähnliche Dinge auf, die im Innern ein punktförmiges Körperchen enthalten. (Eier der Froschlarven!) Oft sieht man 40—50 derartige Gebilde, die Sawtschenko als Sporocysten ansieht. Teilweise haben sie die Froschlarvenform. Jeder einzelne Keim ist mit eigener Kapsel versehen. Die großen, runden Parasiten bieten bei ihrer Teilung ein rosettenähnliches Flächenbild.

Beim Zerfall der Sporocysten bilden sich multiple Vakuolen (Physaliphoren). In diesen sah Sawtschenko eigentümliche, zellartige Gebilde mit einem Protoplasma, in welchem 2—4 sichelförmig gekrümmte, aus chromatischer Substanz bestehende Stäbchen lagen, welche an jedem ihrer zugespitzten Enden ein intensiv gefärbtes Körnchen trugen. Dieses Stadium der „Sporenbildung“ ist, nach Sawtschenko, für Sporozoen charakteristisch!

Diese Sporen können sich nun zu froschlarvenähnlichen Parasiten entwickeln, oder sie wandern aus und lassen leere Vakuolen zurück.

Welcher Abteilung von Sporozoen dieser Parasit angehört, teilt Sawtschenko nicht mit, auch läßt er die Frage, in welchem Verhältnis dieser Parasit zur Epithelwucherung steht, unentschieden. Jedenfalls fand Sawtschenko den Parasiten niemals in Zellen, welche in Teilung begriffen waren.

Die Parasiten Sawtschenko's gleichen am meisten denen von Sjöbring, nur daß erstere im Protoplasma der Zelle, letztere im Kern liegen!.

Die Arbeiten Sawtschenko's zeichnen sich durch genaue Beobachtung und korrekte Beschreibung aus, so daß selbst Gegner der parasitären Theorie sich veranlaßt sahen, auf Grund dieser Mitteilungen der Frage, ob die beschriebenen Gebilde wirklich Parasiten wären, näher zu treten.

Schon vor Sawtschenko hatte Vedeler<sup>2)</sup> ähnliche Zeileinschlüsse beschrieben, die er für Mikrosporidien hielt.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Bakteriöl., 1893. Bd. XII, No. 1, mit Abbildungen und: Bibliotheca medica, 1895, Abt. D., Heft IV.

<sup>2)</sup> Norsk Mag. for Laeger, 1891, S. 539 und 1892, No. 6.



Es färbt sich dann die Krebszelle tiefblau, der Kern der Parasiten rosa mit einem hellen Punkt in der Mitte, das Protoplasma der Parasiten blaßblau.

Die Parasitenkerne verhalten sich den Kernfarben gegenüber anders als der Kern der Krebszelle, sie färben sich mit Säurefuchsin rot, ähnlich wie die Kernkörperchen der Krebszelle.

Diese, infolge ihres abweichenden Verhaltens gegenüber den Kernfarbstoffen als Parasiten angesprochenen Gebilde, fand Ruffer bei seinen ersten Untersuchungen von Krebsgeschwülsten der Mamma nur im Protoplasma der Zelle, späterhin allerdings auch im Kern der Krebszelle, hauptsächlich reichlich am Rande der Geschwulst, selten im Innern des Tumors, niemals aber in der degenerierten Geschwulst.

Manches Mal fehlten diese Parasiten auch in primären Carcinomen, während sie in den Metastasen reichlich vorhanden waren. Die Wirtszelle selbst zeigt keine Mitose, wohl aber die Nachbarzellen.

Den Einwurf, daß es sich bei diesen Parasiten etwa um Leukocyten handeln könnte, die in die Epithelzelle eingedrungen wären, suchte Ruffer dadurch zu entkräften, daß er gar nicht die Anwesenheit von Leukocyten in Epithelzellen leugnet, nur dringen erstere, nach Ruffer, zu dem Zweck in die Epithelzelle ein, um die dort befindlichen Parasiten zu fressen! (Cfr. auch S. 437.)

Eine Verwechslung mit Degenerationserscheinungen der Zelle halten Ruffer, Walker und Plimmer für ausgeschlossen, zumal der Parasit in degenerierten Zellen sich ja gar nicht aufhält. Allenfalls könnten wohl abgesprengte Chromatinkörperchen während der Karyokinese eine Sonderexistenz führen und zu Verwechslungen mit Parasiten Veranlassungen geben.

Die Vermehrung dieses Parasiten ist, nach Ruffer, eine andere als wie bei den bisher beschriebenen Formen.

Der Parasit teilt sich in zwei junge, oder in ein Vielfaches von zwei. Der Kern verlängert sich und teilt sich in zwei Stücke, die nachher auseinanderücken. Die Kapsel teilt sich erst später. Das Septum zwischen beiden Hälften und der Verbindungsfaden der Tochterkerne reißen durch. Oft findet auch eine mehrfache Teilung der Tochterzellen statt, und es entstehen rosettenähnliche Gebilde.

Ein Stück des Parasitenkerns teilt sich nicht und bleibt als Restkörper liegen. Sporocysten entwickeln sich nicht, der junge Parasit hat gleich seine eigene Kapsel.

Ruffer hält die von ihm als Parasiten erklärten Gebilde für ein Protozoon aus der Klasse der Sporozoen ohne genauere Angabe. Trotzdem wurde von vielen Autoren bestritten, daß es sich bei den von Ruffer beschriebenen Gebilden um Parasiten handle.

Domergue<sup>1)</sup> und Pianese<sup>2)</sup> halten übrigens die Ruffer'schen Parasiten für identisch mit den von Soudakewitsch und Foa beschriebenen, und in der Tat haben die Ruffer'schen Parasiten große Ähnlichkeit besonders mit den von Foa beschriebenen, nur, daß erstere noch eine größere Menge von Variationen aufweisen.

<sup>1)</sup> l. c. S. 376.

<sup>2)</sup> l. c. S. 361.



Man hatte sich bisher mit der Beschreibung von Zelleinschlüssen begnügt, die man für parasitärer Natur hielt, ohne daraufhin eine Krebstheorie aufzustellen.

Nur Sjöbring glaubte Reinkulturen seines Parasiten und erfolgreiche Impfungen erzielt zu haben. Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, welche Bedenken man gegen Sjöbring's Behauptungen gehabt hat.

Die bisher beschriebenen Parasiten wurden nur allgemein als „Sporozoen“ angesehen. Welche Art aber unter den vielen Unterabteilungen die gefundenen Parasiten repräsentieren, wurde aus Mangel an Kenntnissen über die Protozoen nicht angegeben.

Es war deshalb mit Freude zu begrüßen, daß ein Zoologe von Fach, Alexis Korotneff<sup>1)</sup> (Kiew), Untersuchungen über die angeblichen Parasiten in Krebsgeschwülsten anstellte, um die Natur dieser Gebilde festzustellen. Korotneff ließ sich bei diesen Arbeiten, so weit sie das medizinische Gebiet betrafen, von hervorragenden Anatomen und Klinikern beraten.

Auf Grund seiner Studien kam Korotneff zu dem Resultate, daß alle bisher beschriebenen Parasiten vorkämen, tierischer Natur wären und große Aehnlichkeit mit Coccidien hätten, mit Ausnahme der von Podwyssozki und Sawtschenko (cfr. S. 633) beschriebenen Gebilde, die mehr den Typus von Myxosporidien hätten.

Myxosporidien kämen nun, nach Korotneff, auch in anderen Krebsgeschwülsten vor, während Coccidien, nach seiner Ansicht, nur in Carcinomen gefunden würden!

Nach Soudakewitsch<sup>2)</sup> liegen die Parasiten sehr selten im Zellkern, dadurch, daß die Nucleoli aufquellen, werden oft Parasiten vorgetäuscht. Korotneff erkennt dies nicht an. Korotneff bediente sich folgender Untersuchungsmethode:

Kleine Carcinomstücke werden in einer konzentrierten Sublimatlösung  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde lang fixiert, dann mit 70 Proz. durch Jod schwarz gefärbten Alkohol mehrere Stunden lang gewaschen. Die Flemming'sche Lösung verursacht, nach Korotneff, Verwaschungen des Protoplasma und künstliche Umrisse. Färbung mit Gentianaviolett oder nach Biondi. Die Schnitte werden vorher mit halb konzentrierter Pikrinsäure ausgewaschen. Die Parasiten färben sich dann grell gelb, der Kern blau, die Krebszelle mattgelb. Eine Einbettung der Präparate in Paraffin hat Korotneff nicht vorgenommen, die Schnitte hat er aus freier Hand gemacht. Die Parasiten, die Korotneff gefunden hat (aus einem Lippenkrebs), stellen nun ovale Körperchen dar, die ein abgerundetes und ein ausgezogenes Ende haben. Das Plasma zeigt eine fein granulirte Beschaffenheit. Die Parasiten haben keine gut begrenzten Kerne, diese sind vielmehr in der Hauptachse des Körpers durch eine Körnchenagglomeration ersetzt, die sich ziegelrot färben (während der Parasit grell gelb gefärbt ist).

Die Parasiten befinden sich in einer Vakuole der Zelle, die Korotneff für ein Produkt der Parasiten hält.

Der Parasit nimmt am Kopfe oft eine keulenförmige Ge-

<sup>1)</sup> Sporozoen als Krankheitserreger. Berlin 1893. 4°. 33 S. mit 4 kolorierten Tafeln.

<sup>2)</sup> Ueber den Parasitismus beim Krebs. Arzt, 1893, No. 6 (Russisch). Cfr. auch S. 631.

stalt an und hat einen gekrümmten Schwanz, wächst von 0,005 mm oft bis 0,05 mm über die Zelle hinaus in eine andere hinüber! Der Kern befindet sich stets im Kopfteil. Der Parasit gehört, nach Korotneff, zu den Coccidien und zwar zu den Gregarinen-Monocystideen. Wegen der Keulenform nennt ihn Korotneff „Rhopalocephalus“.

Die Art der Infektion beschreibt nun Korotneff folgendermaßen: Der Parasit liegt erst zwischen den Zellen, dringt dann in die Zelle ein, bildet eine Vakuole um sich und wächst keulenförmig. Die Zelle nimmt eine birnförmige Gestalt an, der Kern wird an die Seite gedrängt. Dies ist der Larvenzustand der Parasiten. Die Vermehrung der Larve geht durch Teilung vor sich. Die Larven nehmen Sichelformen an und ordnen sich in konzentrischer Weise um den infizierten Herd. Die Zelle verschwindet, und es bildet sich eine Krebsperle.

„Die von den Parasiten infizierten Zellen,“ sagt Korotneff, „vergrößern sich bedeutend und üben einen Druck auf die umgebenden Elemente aus, welche ihrerseits bei ihrer Erweiterung auf eine Rückwirkung der umgebenden Krebselemente stoßen!“

Die Zellen befinden sich also unter der Einwirkung zweier Kräfte, einer zentrifugalen, von der Seite der zentralen, auswachsenden Zellen, und einer zentripetalen von der Seite der Elemente, welche die Perle umgeben.

Die Entwicklung der Parasiten hat folgende Phasen:

Die Hülle wird coccidienartig, wenn der Parasit in die Epithelzelle eindringt. Der Zellkern plattet sich ab und wird zur Seite gedrängt, die Zelle bläst sich auf.

Die Coccidie enthält einen Nucleolus ähnlich dem Keimbläschen, Granulationen und Chromatinfäden. Der Uebergang in die Zellform findet dadurch statt, daß die Kapsel reißt und der Inhalt sich in die Zelle ergießt. Die Coccidie zieht sich dann zusammen und ergießt sich in eine andere Zelle (zu Ernährungszwecken!). Die Coccidie bildet den Ausgangspunkt zu den Larven (Zooiten!). Der Kern der Coccidie wird undeutlich, und die Chromatingranulationen gehen in das Plasma der Zelle über!

Wie wir schon erwähnt haben, liegt der Parasit zuerst zwischen den Zellen. Er erscheint hier als ein helles, stark lichtbrechendes Bläschen von vieleckiger Form. Im Inneren sieht man eine schleimige Substanz mit einigen Granulationen oder Leukocyten, deren Charakter sich in einer grünlichen Färbung des Kerns ausprägt.

Der Parasit erscheint in seiner weiteren Entwicklung in dreierlei Gestalt: als Amöbe, Gregarine und als Coccidium.

Die Amöbenform bildet das erste, aber wichtigste Entwicklungsstadium des Rhopalocephalus. Die Amöbe ist sehr beweglich, hat ein körniges Protoplasma und einen hellen Kern.

Nach Korotneff ernährt sich die Amöbe auf endosmotischem Wege: denn man findet keine Verdauungsprodukte in ihrem Innern.

Die Amöbe wirkt dadurch schädlich, daß sie ein Toxin absondert und dadurch die Cachexie erzeugt.<sup>1)</sup> Korotneff nannte

<sup>1)</sup> Daraufhin basiert nun auch Korotneff seine Antitoxintherapie, die er allerdings nicht näher angibt.

diesen Parasiten deshalb auch *Amoeba cachexica*! Man findet die Amöbe dann in allen Körpergeweben!

Späterhin wird die Amöbe stationär, nimmt die Form einer Cyste an und ist umgeben von Krebszellen. Nun vermehrt sie sich. Es findet eine Kernteilung statt, das Protoplasma verdickt sich um die Körnchen des zerfallenen Kerns, und es bilden sich die Larven in Form von Zooiten und Sporozoiten.

Leukocyten dringen in die Kapsel ein, zerstören sie und die Larven werden frei.

Der Sporozoit stellt einen länglichen Körper dar mit Kapsel und Kern, der Zooit hat eine ovale Form mit Körnchen ohne Kapsel.

Der Sporozoit wandelt sich nach Verlassen seiner Hülle wieder zur Amöbe um. Der Zooit kann sich einkapseln und sich zu einer Coccidie umgestalten, oder sich so vergrößern, daß er eine große, wurmförmige Gestalt annimmt und sich durch mehrere Krebszellen erstreckt. Er hat dann das Aussehen einer Gregarine, und wegen seiner Keulenform nannte ihn Korotneff „Rhopalocephalus“.

Der Zooit kann sich in einer Zelle encystieren, oder vor der Encystierung durch direkte Spaltung sich vermehren, dann werden die ihn umgebenden Zellen komprimiert, und es bildet sich, wie wir schon erwähnt haben (cfr. S. 640), eine Epithelialperle, in deren Mitte man, nach Korotneff, immer einen oder mehrere Zooiten findet.

Bevor die Amöbe resp. die Coccidie sich zu Larvenformen umbilden, verlieren sie ihren Kern.

Die Coccidie hat stets nur eine Larve, die Amöbe aber mehrere.

Die beiden Entwicklungsstadien Coccidie-Amöbe finden nicht immer regelmäßig statt.

Die Amöbe kapselt sich ab, die Larve bildet sich in ihrem Inneren aus, dann geht die Amöbe zugrunde und Leukocyten dringen in das Innere ein. Die Amöbe hält sich der besseren Ernährungsverhältnisse wegen hauptsächlich im Bindegewebe auf. Man sieht sie, nach Korotneff, am Rande der inneren Krebswucherung längs der Grenzlinie der Malpighischen Schicht als verlängerte, plasmatische, stark lichtbrechende Körper, welche ein viel dunkleres Plasma als die Krebszelle haben, mit einem Kern von länglicher Form.

Die „Corpuscules“, die Wickham<sup>1)</sup> beschrieben hat, hält Korotneff für Ueberreste derartiger Amöben.

Die um die abgestorbenen Amöben versammelten Leukocyten bilden nun, nach Korotneff, einen Herd, der nekrotisch wird, wodurch ein neues Zentrum für die Infektionsverbreitung geschaffen wird.

Der Zooit und die Coccidie leben intracellulär, der Sporozoit und die Amöbe extracellulär!

Nach Korotneff hat der „Rhopalocephalus“, den er als eine von den Coccidien direkt abstammende Gregarine ohne Vermehrungsfähigkeit definiert, am meisten noch Aehnlichkeit mit dem *Amoebidium parasiticum*, einem Parasiten, der bei einigen Arthropoden des Süßwassers (*Gammarus asellus*) schmarotzt.<sup>2)</sup> Auch bei diesem Parasiten käme ein coccidien- und amöbenartiges Stadium

<sup>1)</sup> Cfr. S. 565.

<sup>2)</sup> Cfr. auch Cienkowski: Ueber parasitische Schläuche auf Crustaceen und einigen Insektenlarven: Botan. Zeitung. 19. Jahrg., 1861.

vor, nur daß bei Korotneff's Parasiten ein Stadium eintritt, wo sich das gregarinenartige Wesen — der Rhopalocephalus — entwickelt, während bei dem Amoebidium sich eine zylindrische Kapsel bildet.

Korotneff behauptet aber, daß sein Parasit nicht identisch wäre mit den Amöbosporidien Schneider's resp. der Ophryocystis Bütschli (cfr. S. 577), da diese keine Gregarinenformen annehmen, auch ginge die Sporulation anders vor sich, als beim Rhopalocephalus! Mit der Malariaamöbe (Mannaberg)<sup>1)</sup> wäre der Parasit ebenfalls nicht identisch.

Die Beziehungen des Rhopalocephalus zur Krebsentstehung erklärt Korotneff nun folgendermaßen:

Der Parasit ruft niemals eine Neubildung oder Krebswucherung direkt hervor; denn man findet ihn nie in karyokinetischen Zellen.

Der Parasit, der aus der Luft, oder durch das Wasser in den Körper gelangt, siedelt sich nur dort an, wo das Epithel verletzt ist. Durch solch einen Epitheldefekt dringt er in das Bindegewebe ein, vermehrt sich und bildet eine nekrotische Stelle, dadurch nun wird das Bindegewebe geschwächt und die Proliferationskraft des Epithels gesteigert! Es entsteht eine Gleichgewichtsstörung zwischen Epithel und Bindegewebe. Das Epithel wuchert in die mesodermale Unterlage, und dann erst wandert der Parasit in Gestalt einer Amöbe in das Epithel ein!

Im Gegensatze zu der Wirkung der Myxosporidien (cfr. S. 614) findet der Rhopalocephalus also den Boden schon präpariert vor.

Korotneff definiert den Krebs als eine schwielenartige Bildung, die einen spezifischen Parasiten besitzt!

„Das Vorkommen der Parasiten,“ sagt Korotneff, „erzeugt und verursacht die Verderblichkeit des Krebses. Ohne Parasiten ist der Krebs eine schadenlose (!) Geschwulst, welche nur aus lokalen und ganz zufälligen Gründen (durch mechanische Einwirkung, oder Verstopfung!) verderblich werden kann.“

Ohne Parasiten bildet sich also, nach Korotneff, nur eine Schwielenbildung (Clavus), und das Rätsel, weshalb in dem einen Falle bei atypischer Epithelwucherung ein Clavus, in dem anderen aber ein Krebs entsteht, ein Problem, das uns schon so oft beschäftigt hat (cfr. S. 288 und 333), wäre also, nach der Korotneff'schen Theorie, gelöst.

Auf Grund dieser Tatsache glaubt Korotneff auch erklären zu können, weshalb der Colloidkrebs die am wenigsten gefährliche Krebsart wäre, weil er bei dieser Geschwulst nur Zooiten, Coccidien und Amöben, aber keine Sporozoiten, Gregarinen und Leukocyten gefunden hätte.

Auch die Metastasen glaubt Korotneff dadurch erklären zu können, daß der Parasit mit der Zelle verschleppt wird. Da das mit dem Parasiten behaftete Epithel stärker wäre als das Organepithel, so dränge es das letztere beiseite, wodurch es atrophiere.

Auf Grund seiner Theorie kommt Korotneff auch zu der Ueberzeugung, daß in bezug auf die Therapie nicht das Epithel, sondern das Bindegewebe das Schädliche wäre. Das infizierte

<sup>1)</sup> J. Mannaberg: Die Malaria Parasiten. Wien 1893.



**Bindegewebe** müßte vor allen Dingen bei einer rationellen Therapie beseitigt werden!

Die komplizierte Korotneff'sche parasitäre Krebstheorie stieß auf mannigfache Bedenken. Zunächst blieb Korotneff, obwohl er ein großes, zoologisches Material beibrachte, den Beweis dafür schuldig, daß es sich wirklich um echte, gut charakterisierte Parasiten handle; denn die Abbildungen, die Korotneff von den beobachteten Parasiten gibt, sind derartig schematisch gehalten, daß sie als beweisend nicht angesehen werden können.

Ribbert,<sup>1)</sup> Unna,<sup>2)</sup> Domergue<sup>3)</sup> halten die Korotneff'schen Gebilde für Degenerationsprodukte der Zelle resp. des Kerns. Nach Ribbert hätte schon Nöggerath<sup>4)</sup> dieselben Gebilde gesehen und für Degenerationsprodukte der Zelle erklärt.

Nach Stroebe<sup>5)</sup> wären die Korotneff'schen Parasiten identisch mit denen von Sawtschenko, Ruffer und Soudakewitsch.

Aber, wenn man auch nicht allgemein absprechend sich der Korotneff'schen Theorie gegenüber verhält, so bieten doch im einzelnen seine Beschreibungen und Erörterungen soviel Angriffspunkte, daß weder der Parasit noch die Theorie aufrecht erhalten werden kann.

Nach unseren Auseinandersetzungen über die Protozoen ist es unmöglich, daß eine Amöbe sich in eine Coccidie verwandeln kann. Beide stellen ganz getrennte Typen von Protozoen vor.<sup>6)</sup>

Auch in bezug auf die Biologie der Amöbe wissen wir heute, daß die Amöbe, nicht wie Korotneff annimmt, sich auf endosmotischen Wege ernährt, sondern frißt, und daß man in ihrem Innern Verdauungsprodukte findet (cfr. S. 591).

Es ist daher wohl auch eher anzunehmen, daß die Amöbe, wie Pfeiffer schon hervorhob,<sup>7)</sup> die roten Blutkörperchen frißt und dadurch die Kachexie hervorruft im Gegensatze zu Korotneff's Ansicht von der Absonderung eines Toxins, ein Vorgang, der bisher nur bei den Spaltpilzen bekannt war.

Korotneff behauptete ferner, daß Coccidien stets in Carcinomen zu finden wären, und daß diese Parasiten zu der Tumorbildung in engen Beziehungen stehen.

Wir haben aber bereits darauf hingewiesen, daß Coccidien Abszesse erzeugen, aber keine Tumoren,<sup>8)</sup> während den Myxosporidien, die wir als einzig geschwulstbildende Protozoen kennen gelernt haben,<sup>9)</sup> Korotneff jede Beziehung zur Krebsbildung abspricht.

Korotneff hält seinen „Rhopalocephalus“ für eine pathogene Gregarine!

Dieser Ansicht waren allerdings die früheren Forscher, daß es pathogene Gregarinen gäbe (L. Pfeiffer).<sup>10)</sup> Die neueren Forscher

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1894.

<sup>2)</sup> Dermatol. Zeitschr., Bd. I, S. 28.

<sup>3)</sup> l. c. S. 376.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 568.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol., 1894, Bd. V.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 589, 599 etc.

<sup>7)</sup> Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1890.

<sup>8)</sup> Cfr. S. 607 ff.

<sup>9)</sup> Cfr. S. 614.

<sup>10)</sup> Cfr. S. 573.

jedoch, wie z. B. Doflein,<sup>1)</sup> bestreiten die Pathogenität der Gregarine.

Ist also der Rhopalocephalus kein pathogener Parasit, dann fällt auch die ganze Korotneff'sche Theorie.

Aber auch vom klinischen und anatomischen Gesichtspunkte aus gibt die Korotneff'sche Theorie zu Bedenken Veranlassung.

Wir kommen auf diese Fragen späterhin noch im Zusammenhange zurück und wollen hier nur einige Punkte herausgreifen.

Die Parasitentheorie Korotneff's ist mit dem unizentrischen Wachstum des Krebses, das allgemein anerkannt ist (cfr. S. 402), nicht in Einklang zu bringen.

Die Erklärung Korotneff's, daß die Schwielenbildung ohne Parasiten, der Krebs aber eine Schwielenbildung mit Parasiten wäre, ist in keiner Weise ausreichend für den anatomischen Befund, weshalb in dem einen Falle eine atypische Epithelwucherung nach der Oberfläche, in dem anderen Falle aber in die Tiefe hinein stattfindet.

Auch die Lehre von den Metastasen ist mit der Parasitentheorie nicht in Einklang zu bringen.

Korotneff nimmt eine Symbiose des Parasiten mit der Zelle an und glaubt, daß dadurch die Zelle sogar stärker wäre als die normale Zelle und verschleppt, instande wäre, das normale Zellengewebe zu verdrängen und zur Atrophie zu bringen.

Diese Voraussetzung ist nicht richtig. Wie wir gesehen haben, zerstört der Parasit (Coccidie) die Zelle und schwächt sie (cfr. S. 605). Es wäre also einer mit Parasiten behafteten Zelle nicht möglich, in den Metastasen weiter zu funktionieren, wie wir dies so häufig bei gewissen Metastasen kennen gelernt haben (cfr. S. 449 ff.). Auch die Deutung der Entstehung von Epithelperlen ist eine willkürliche.

Aus allen diesen Gründen können wir also die Korotneff'sche Befunde und Theorien als richtig nicht anerkennen. So gründlich auch seine zoologischen Untersuchungen durchgeführt sein mögen, das Fehlen medizinischer Kenntnisse macht sich doch bei diesem sonst ausgezeichneten Forscher störend bemerkbar.

Späterhin beschrieb noch Kurloff<sup>2)</sup> ähnliche keulenförmige Gebilde, wie sie Korotneff gefunden hatte, in Carcinomeinschlüssen, ohne jedoch näher auf die Bedeutung dieser Gebilde einzugehen.

Hingegen glaubte Jürgens<sup>3)</sup> die Gregarinen in Beziehungen zur Krebsbildung bringen zu können.

Im Schleim eines an Carcin. ventric. et pulm. verstorbenen Menschen glaubte Jürgens den ganzen Entwicklungsgang von Gregarinen beobachtet zu haben. Die Organismen sind, nach Jürgens, schon bei schwacher Vergrößerung zu sehen. Im Innern des Epicyts befinden sich große Sporen (ähnlich den Miescher'schen Schläuchen mit amöboiden Bewegungen).

Oft sitzen diese Parasiten, die Jürgens für Gregarinen hielt, im Kern der Zelle und füllen schließlich die ganze Zelle aus, so daß von dieser nur die Hülle übrig bleibt.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 610.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. XV, 1894, p. 341.

<sup>3)</sup> Verhandl. der Berliner med. Gesellsch., 2. Nov. 1898 und 18. Juli 1900.

In der Geschwulst ist, nach Jürgens, das fertige Tier **nie** zu beobachten, sondern nur weit in der Peripherie.

Diejenigen Parasiten, die in die Epithelien eindringen, sind sehr **klein** und sehen wie Kernkörperchen aus.

Diese Körperchen wachsen, werden körnig, erhalten eine doppelte **Membran** und konjugieren sich, was Jürgens als charakteristisch für die Gregarine ansieht (cfr. auch S. 611), dann tritt eine **Poly-morphie** ein, und die Parasiten werden Miescher'schen Schläuchen **ähnlich**!

Die Jürgens'schen Befunde sind nicht weiter nachgeprüft worden, **obwohl** sich Jürgens vorsichtig über die Beziehungen dieser als **Gregarinen** angesprochenen Gebilde zur Krebsätiologie ausspricht, **so** werden auch für diese Befunde dieselben Bedenken obwalten, die **wir** den Korotneff'schen Forschungen gegenüber geäußert haben.

Trotz aller Einwände, die man bisher gegen die parasitäre **Theorie** der Krebsbildung, speziell gegen die Entstehung des Krebses **durch** Sporozoeninfektion erhoben hatte, traten doch immer wieder Forscher auf, die diese Theorie verteidigten und durch Beibringen **neuen Materials** zu stützen suchten.

Einer der eifrigsten Verteidiger dieser Theorie unter den **französischen** Forschern, auf dessen Untersuchungen wir bereits wiederholt hingewiesen haben, war F. J. Bosc (Montpellier).<sup>1)</sup> Dieser Forscher gibt zu, daß man in entzündeten Geweben wohl Zellbildungen antreffen kann, die Parasiten ähnlich sehen. Es können also Parasiten Zellbildungen vortäuschen, oder die Zellen können auch durch die Präparationsmethoden verändert werden.

Die frischen Präparate sind, nach Bosc, sehr delikate Gebilde, und Bosc behauptet, wie wir noch sehen werden, daß es ihm gelungen wäre, Reinkulturen der Parasiten herzustellen und durch **Impfungen** Tumoren hervorzurufen, die den Krebstumoren täuschend **ähnlich** wären!

Bosc definiert den Krebs folgendermaßen:

„Le Cancer est une maladie parasitaire, dont on trouve la cause **dans** le monde extérieur, et que les formes parasitaires décrites dans **chaque** cancer représentent des stades d'évolution et des cycles évolutifs multiples d'une espèce de sporozoaire!“

Den Sporozoen schreibt Bosc eine große Pathogenität zu. Nach **seiner** Ansicht sind Sporozoen als Ursache der Pocken, Schafpocken, **der** Vaccine und der Syphilis anzusehen.<sup>2)</sup>

Bosc untersuchte nur frische Präparate, und zwar aus allen **Partien** des Tumors, zuerst bei starker Vergrößerung im eigenen Saft und ohne Färbung, dann machte er sehr dünne Zupfpräparate, die er mit 1proz. Osmiumsäure, oder mit Alkohol, dem langsam Glycerin zugesetzt wurde, fixierte und mit stark durch Glycerin verdünnter Ehrlich'sche Mischung färbte.

Auch in dem Krebssaft will Bosc die Parasiten gefunden haben. Dieser Saft wurde frisch in ähnlicher Weise, wie man bei Blutuntersuchungen verfährt, dünn auf einem Objektträger ausgebreitet, über einer Bunsen-Flamme getrocknet, durch ein Gemisch

<sup>1)</sup> l. c. S. 530. (Cfr. auch S. 601, 607 etc.)

<sup>2)</sup> Cfr. Congrès de Moscou: Les maladies à Sporozoaires. Août 1897.

von absolutem Alkohol und Aether fixiert, dann  $\frac{1}{2}$  Minute lang mit 2proz. Eosinlösung gefärbt, mit Wasser gewaschen und mit konzentrierter Methylenblaulösung nachgefärbt. Es erscheinen dann das Zellprotoplasma rosa, der Kern lebhaft rot und die Parasiten blau.

Bei den Zupfpräparaten werden die Zelleinschlüsse durch Safranin purpurrot gefärbt, während die hyaline Zone hellweiß erscheint.

Hämatin färbt die in der hyalinen Zone eingeschlossenen Partien sehr dunkelviolett, die hyaline Zone hellviolett. Die feinen Granulationen werden durch Hämatin gefärbt. Diese sind Bestandteile des Protoplasma. Wenn man sie durch Manipulationen entfernt, so hinterlassen sie eine Lücke.

In dem Protoplasma fand nun Bosc Körperchen verschiedener Art zur Seite eines intakten Kerns liegend, von mannigfachster Form und durch die Färbung von der Wirtszelle sich unterscheidend.

Bosc konnte fünf verschiedene Formen dieser Körperchen, die er für Parasiten hielt, unterscheiden:

1. Formen von Mikrokokken, 2. Granulationen, 3. Zellformen von verschiedener Größe, 4. Cystenformen, 5. Sarkodenformen, 6. Cilienformen.

Die Mikrokokkenformen (cfr. Fig. 40) sind am meisten vertreten und finden sich hauptsächlich in Drüsencarcinomen. Die Parasiten

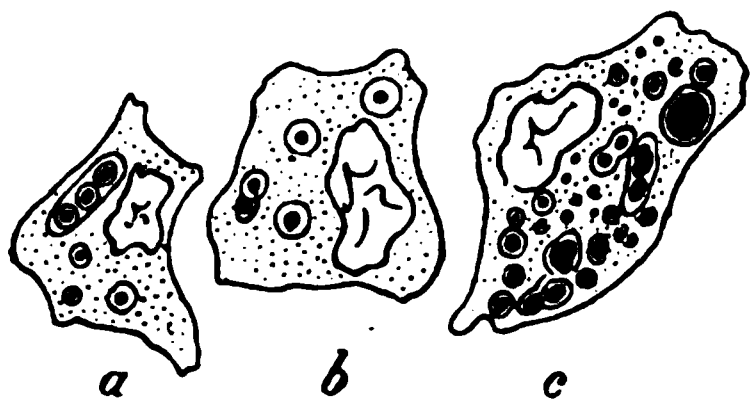


Fig. 40.

Aus Bosc: Formes parasitaires de petite taille intraprotoplasmiques. *a* formes microbiennes isolées ou en chaînettes, *b* granulations, *c* formes microbiennes et poussière chromatique.

sehen einem dicken Staphylococcus ähnlich, sind umgeben von einer nicht gefärbten, hyalinen Zone und liegen im Protoplasma, oder auch im Kern. Sie sind oft so zahlreich vorhanden, daß sie wie Staub aussehen. Bosc nannte diese Anhäufung von Mikrokokkenformen in der Zelle deshalb auch „Poussière chromatique“. Die Körperchen färben sich lebhaft, die Kapsel nicht.

Die Granulationen sind nichts anderes als vergrößerte Mikrokokkenformen: sie haben eine ovale,

oder nierenförmige Gestalt, sind homogen und an den Rändern stark lichtbrechend.

Die Zellformen sind sehr mannigfacher Art (cfr. Fig. 41). Sie liegen alle im Protoplasma der Zelle. Diese selbst ist bis auf ein feines Häutchen degeneriert, und der Kern ist ein kleines Körperchen in diesem Häutchen geworden.

Bei den Cystenformen (cfr. Fig. 42) glaubt Bosc bestimmt eine Cystenwand beobachtet zu haben, auch will er gesehen haben, wie aus einer geplatzten Cyste der Inhalt mit Pseudofüßen ausgetreten wäre. Der Inhalt der Cyste besteht aus dicken Granulationen, oder einer Masse kleiner Körperchen mit Kern, welche Sporen ähnlich sehen.

Die Sarkodenformen hat Bosc beim Carcinom sehr selten beobachtet, häufiger aber beim Sarkom.

Formen mit Cilien (cfr. Fig. 43) hat Bosc nur einmal gefunden!

Als Beweis dafür nun, daß es sich um parasitäre Gebilde handelt, führt Bosc den Umstand an, daß man derartig mannigfache Formen bei keinem Prozeß wieder findet, ferner die spezifische

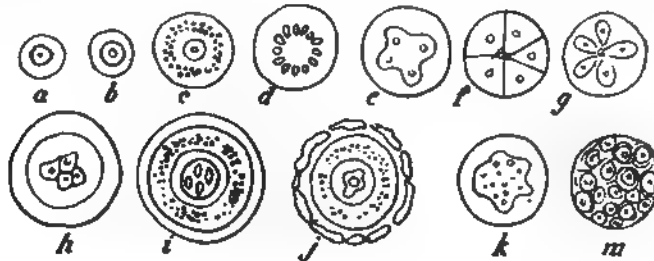


Fig. 41.

Aus Bosc: Réunion de parasites à type cellulaire. *abc* formes cellulaires simples; *d* forme peu volumineuse hyaline contenant les divisions nucléaires disposées en couronne très petites et très nombreuses; *efg* division du noyau, segmentation du protoplasma, formation de la marguerite; *i* forme cellulaire complexe; *j* formation de la zone des grosses granulations périphériques; *m* morula.

Färbbarkeit der Parasiten im Verhältnis zur Krebszelle, dann die Ähnlichkeit des Entwicklungsganges der Parasiten mit dem bekannter Saprophyten und endlich die gelungene künstliche Kultivierung dieser Organismen.

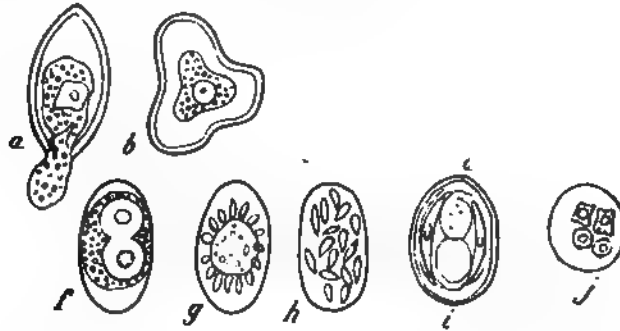


Fig. 42

Aus Bosc: Formes parasitaires enkystées (divers types). De *a* en *f* kystes aboutissant à la formation de spores volumineuses; *gh* kystes à microspores; *i* spore à deux sporozoïtes et à double masse de reliquat; *j* spore.

Der Parasit hat, nach Bosc, folgende Struktur:

1. Eine hyaline Zone. Diese findet sich bei allen Formen, mit Ausnahme der Cystenform, ist stark lichtbrechend und gegen Farben sehr widerstandsfähig. färbt sich nur mit Eosin und Methylenblau, sie hängt mit der Parasitenmasse innig zusammen, schützt und ernährt den Parasiten und hat dieselbe Bedeutung wie die Kapsel der Pneumoniekokken.
2. Eine intrahyaline Masse. Diese findet sich bei den Mikrokokkenformen und den Granulationen, ist leicht färbbar mit Safranin (purpurrot), ferner mit Hämatin und Methylenblau. Die Sporen haben eine feine, doppelt konturierte Membran.



3. Cycle asporulé à morula.

4. Cycle asporulé par division directe.

Den direkten Beweis aber dafür, daß es sich um Parasiten handle, glaubte Bosc durch die Züchtung von Reinkulturen dieses Parasiten erbracht zu haben.

Wir haben schon auf die angeblich gelungenen Coccidienkulturen desselben Forschers hingewiesen (cfr. S. 619) und die Impfresultate einer kritischen Betrachtung gewürdigt.

Bosc verkennt nicht die Schwierigkeiten, die sich der Kultivierung der von ihm gefundenen Parasiten entgegenstellen, da die Parasiten mit den Zellen eng zusammenhängen, aber die Krebsgeschwulst schließt auch Mikroben und Granulationen ein, die nicht die mannigfachen Entwicklungsstadien durchmachen, sondern sich durch direkte Teilung fortpflanzen.

Bosc beschickte aseptisch präparierte Schabestücke eines nicht ulcerierten Krebstumors auf Nährböden. Geeignet fand er zu solchen Ascitesflüssigkeit, oder Pferdeserum, Eiereiweiß und Kaninchenblut, oder Hundeblut, welches ungerinnbar gemacht wurde.

Bosc beschickte z. B.  $\frac{1}{2}$  ccm Tumormasse auf eine 30° warme Ascitesflüssigkeit, ließ 10 Tage lang die Kulturen sich entwickeln und dann 11 Tage lang in einer 20° warmen Ascitesflüssigkeit.

Am 21. Tage sind, nach Bosc, die Zellen zu kleinen Häufchen degeneriert und die Parasiten deutlich sichtbar.

Ja, Bosc will sogar amöboide Bewegungen der Parasiten, die zwar langsam, aber deutlich zu sehen waren, beobachtet haben. Die Cysten platzen beim Druck auf das Deckglas. Am 50. Tage sind die Cysten verschwunden, es bleiben nur Granulationen und eingekapselte Mikrokokken übrig. Auch auf flüssiger Gelatine will Bosc Kulturen erzielt haben.

Ueber Impfungen mit diesen Kulturen berichtet nun Bosc weiter nichts. Er beruft sich darauf, daß es ihm gelungen wäre, mit Reinkulturen von Coccidien und Gregarinen (cfr. S. 619) Tumoren hervorzurufen, und da diese Parasiten zu der Klasse der Sporozoen gehören, so verallgemeinert er diese Theorie auf alle Sporozoen — also auch auf die von ihm gefundenen Parasiten, die er zu der Klasse der Sporozoen rechnet. In jüngster Zeit will Bosc<sup>1)</sup> auch durch Injektion von virulenter Schafpockenlymphe in das periacinöse Gewebe weiblicher Schafe nach 14 Tagen Tumoren von höckeriger Beschaffenheit erzeugt haben, die histologisch alle Uebergänge vom acinösen Adenom bis zum Adenoepitheliom aufwiesen. In den Epithelien fand Bosc intraprotoplasmatische Gebilde, welche Bosc als Parasiten und für die Ursache des Krebses ansieht.

Der Krebs entsteht nun, nach Bosc, durch einen einfachen Reizungsvorgang eines oder mehrerer Gewebe unter dem Einfluß der Parasitenentwicklung. Die Gewebe werden dann genau so verändert, wie bei jedem anderen chronischen Reiz. Das Krebsgewebe unterscheidet sich bloß durch die Zelleinschlüsse von anderen entzündeten Geweben (d'Arcy Power).<sup>2)</sup>

Die Epithelzelle ist der Lieblingssitz der Sporozoen. Die

<sup>1)</sup> Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1902, Nr. 30.

<sup>2)</sup> Journ. of Pathol. and Bact., 1893, II, p. 351. Brit. med. Journ., 1894, II, p. 636; 1895, I, p. 910.

Epithelzelle ist zwar widerstandsfähig, wird aber durch die Infektion erst hypertrophisch, dann kugelförmig und zerfällt schließlich durch Störung der Ernährung und durch Kompression. Der Prozeß geht langsam vor sich.

Die Parasiten können auch im Bindegewebe ihre Entwicklung durchmachen, dann entstehen Sarkome!

Die Sarkomparasiten sind aber, nach Bosc, identisch mit den Krebsparasiten, nur daß erstere kleiner sind und die Entwicklung schneller durchmachen.

Die Malignität des Tumors hängt, nach Bosc, von der Zahl und Virulenz der Parasiten ab, bei dem „Cancer encephaloides“ und in Drüsen-carcinomen will Bosc oft zehn Parasiten in einer Zelle gefunden haben.

Sind die Parasiten nicht virulent, dann leben sie als Saprophyten, und der Tumor ist gutartiger Natur.

Die Parasiten werden hauptsächlich durch die Lymphwege weiter verschleppt, aber Bosc will die Parasiten auch im Blute und in den roten Blutkörperchen Krebskranker in Form von kleinen, lanzenförmigen Körperchen mit amöboiden Bewegungen gesehen haben. Er glaubt durch diesen Befund die Kachexie erklären zu können.<sup>1)</sup>

Auf die Einzelheiten der Bosc'schen klinischen Erörterungen kommen wir noch an einer anderen Stelle zurück.

Nach Bosc steht also der von ihm beschriebene Parasit in direkter Beziehung zur Krebsätiologie; denn

1. findet sich der Parasit konstant in der Krebsgeschwulst in der einen oder anderen Form;
2. ist die Menge der Parasiten ungeheuer groß, jede Zelle beherbergt Parasiten, und das normale Gewebe wird fast verdrängt;
3. an der Peripherie finden sich junge, mikrokokkenartige Formen, im Zentrum die ausgewachsenen, welche voluminöser sind;
4. die Krebse mit sporenlosem Zyklus und kleinen Teilungen haben einen rapideren Verlauf als die sporenhaltigen mit großen Elementen;
5. die infizierte Zelle wird durch den Reiz erst hypertrophisch, dann durch den wachsenden Parasiten komprimiert, zerfällt und läßt den Parasiten frei;
6. Bakterien sind nicht die Ursache der Krebsbildung; denn bei den aseptisch entnommenen Stücken von nicht ulcerierten Tumoren fand Bosc nie Bazillen!

Mit einem großen Aufwand von Mühe hat Bosc versucht, den Beweis dafür zu erbringen, daß es sich bei seinen Gebilden um Sporozoen handle, die die Ursache der Krebsentstehung seien.

Einer ernsten Kritik halten aber auch die Bosc'schen Befunde nicht stand.

Die mannigfachen Formen des Parasiten, die Begründung der Parasitenbefunde durch die differenzierte Färbung, die Kulturen etc. sind, wie wir dies schon wiederholt bei den Befunden der anderen Vertreter der parasitären Theorie erörtert haben, durchaus nicht beweisend für die parasitäre Natur der beschriebenen Zelleinschlüsse.

Ribbert<sup>2)</sup> hebt mit Recht hervor, daß alles, was Bosc be-

<sup>1)</sup> Cfr. auch Nepveu: Diagnostic de la généralisation des cancers par l'examen du sang. Congr. Soc. Sav. Par., avril 1896.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1900. (Literaturbeilage, 19. April.)



**schrieb**, schon von Pianese<sup>1)</sup> beobachtet und als Produkt des Zellzerfalls angesehen worden ist.

In keinem Falle entstand bei den Bosc'schen Impfungen ein Carcinom oder Sarkom, sondern nur ein Entzündungsherd.

Ja, Bosc geht in seiner Theorie sogar so weit, daß er auch die Carcinome nur als entzündliche Bindegewebswucherungen erklärt. Das Carcinom wäre, nach seiner Ansicht, histologisch nicht definierbar, nur bei der Neubildung, die die von ihm beschriebenen Parasiten enthielte, könne man von einem Carcinom reden.

Gerade dadurch, daß Bosc sich über die anerkannte, anatomische Struktur des Krebses zugunsten seiner Theorie hinwegsetzt, wird auch seine Theorie hinfällig.

Obwohl es keinem der bisherigen Forscher geglückt war, den direkten Beweis für die parasitäre Natur der beschriebenen Gebilde zu erbringen, fehlte es doch nicht bis in die jüngste Zeit hinein an Forschern, die den Standpunkt vertraten, daß die Sporozoen in ätiologische Beziehungen zur Krebsentwicklung zu bringen wären.

Besonders verteidigte diese Theorie in jüngster Zeit wiederum Feinberg.<sup>2)</sup>

Dieser Autor untersuchte zunächst die Krebszelle außerhalb des Gewebes (im Urin und in der Ascitesflüssigkeit) in physiologischer Kochsalzlösung und fand, wie wir bereits ausführlich in einem früheren Abschnitt auseinandergesetzt haben,<sup>3)</sup> daß es sich um eine große Zelle von unregelmäßiger Form mit amöboiden Bewegungen handle, daß die Zelle ferner einen oder mehrere Kerne habe, und daß die Krebszelle oft fadenförmige Ansätze zeigt. So weit bietet uns Feinberg nichts Neues.

Er gibt zu, daß die mannigfachen Degenerationszustände der Krebszelle, die wir gleichfalls ausführlich bereits erörtert haben,<sup>4)</sup> zu Täuschungen Veranlassung geben können.

Man darf nun, nach Feinberg, nicht solche Tumoren untersuchen, deren Zellen bereits in einem Degenerationszustande sich befinden! Man muß junge Krebsgeschwülste untersuchen, bei denen eine derartige regressive Metamorphose noch nicht stattfindet.<sup>5)</sup>

In solchen Geschwülsten fand nun Feinberg

1. polymorphe Zellen und Zellhaufen mit größeren und kleineren Kernen;
2. Zellen mit Kernfiguren;
3. ganz unabhängig von einzelnen Zellen, mitten im Zellenhaufen, Vakuolen, Blasen, die bei den intensivsten Färbungen überhaupt keinen Inhalt zeigen!

Nach Feinberg nun sind diese Vakuolen Organismen, „die von den Zellen und Kernen so verschieden sind, daß man sie als selbständige, von dem menschlichen Körper unabhängig in diesen Geweben vorkommende Organismen ansehen kann!“

<sup>1)</sup> l. c. S. 457.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1902, 11.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 445 ff.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 188, 245, 300, 449, 454 ff.

<sup>5)</sup> Cfr. auch Olt: Tierärztliche Wochenschrift, 1900, 22.

Diese Gebilde haben eine ovale Form, scharfe Konturen, wie mit dem Zirkel gezeichnet und sind etwas kleiner als die Kerne!

Charakteristisch für diese Organismen ist nach **Feinberg**:

1. die doppelt konturierte, starke Membran, die sich mit Orange G intensiv färbt;
2. die Kernkörperchen, durch Saffranin färbbar, umgeben von einer hellen, unfärbbaren Zone, wie sie nur bei einzelligen, tierischen Organismen vorkommt!
3. ein diese Zone umgebendes Plasma, mit Orange G hell darstellbar, und nach den Körnkörperchen hin radiär gestreift.

**Feinberg** untersuchte nur ganz frisches Material (Mamma), das nicht mit Antiseptics in Berührung gekommen war.

Als Fixationsmittel bediente er sich einer Lösung nach **Flemming** (Acid. chrom. 1,5, Acid. osm. 0,5, Acid. acet. pur. 10,0. Aq. dest. 350), dann wurde das Präparat 24 Stunden lang im Siebeime gewaschen und 1—2 Stunden in 20proz. Alkohol, 2—4 Stunden in 30proz. Alkohol, 4 Stunden in 50proz., je 4 Stunden in 70proz. und 80proz. Alkohol, 12 Stunden in 95proz. und 4 Stunden in absolutem Alkohol gehärtet, dann 24 Stunden lang in Alkoholchloroform gelegen; durch Verdunstung des Chloroforms wird alles Fett ausgezogen, das in Paraffin eingebettet (12—24 Stunden lang) und in den Paraffinschrank (56—57 °) gestellt.

Mittels der **Mayer'schen** Glyzerineiweißmethode wurde das Präparat auf den Objektträger gebracht und durch Wasserstoff-superoxyd (70proz. Alkohol = 40,0, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 10)  $\frac{1}{4}$  Stunde lang aufgehellt.

Die Färbung fand statt durch Saffranin, Gentianaviolett und Orange G, Einbettung in Kanadabalsam.

Es färbt sich dann das Zellplasma des Krebsgewebes grau (Plasmafärbung), der Kern der Tumorzellen in den Kernkörperchen rot (Saffranin) und im Kerngerüst rotviolett, alle mitotischen Kernteilungsfiguren intensiv rot (Saffranin).

Die Organismen hingegen färben sich folgendermaßen:

1. die doppelt konturierte Membran intensiv grau;
2. die Kernkörperchen rot mit farbloser Zone;
3. das Plasma sehr hell.

Auf Grund dieser differenzierten Färbung zwischen den Tumorzellen und den Organismen hält **Feinberg** die letzteren für Parasiten, und zwar aus der Gruppe der Sporozoen! Die Parasiten finden sich, nach **Feinberg**, in Zellhaufen ohne Zugehörigkeit zu einer Zelle. Die Organismen sind eingekapselt und fallen bei unvorsichtiger Fixation leicht aus.

Durch den Reiz der Parasiten werden die Körperzellen größer, um die Parasiten abzuwehren, auch suchen die Zellen die Parasiten einzuschließen.

Der eingekapselte Parasit stellt also nicht die ursprüngliche Form dar.

Die Befunde **Feinberg's** wurden von **O. Hertwig**<sup>1)</sup> bestätigt. Auch dieser Forscher sah die kleinen, runden Vakuolen, in deren Mitte häufig ein kleineres Korn liegt, und deren Begrenzung oft intensiv gefärbt ist.

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., Nr. 13, 1902.

Aber den Schlußfolgerungen Feinberg's kann Hertwig nicht zustimmen; denn

1. sind die Vakuolen sehr selten im Schnittpräparat zu sehen (1—3 in einem Gesichtsfeld);
2. hält er die Beweise für die Selbständigkeit dieser Organismen nicht für ausreichend;
3. hält Hertwig die Vakuolen für Kunstprodukte, hervorgerufen durch die Vorbehandlung des Objekts und durch die dreifache Färbung.

In der Tat stützt sich Feinberg nur auf morphologische und färbetechnische Eigenschaften der Gebilde als Beweis für die Sporozoennatur seiner Befunde. Wie trügerisch aber derartige Eigenschaften sind, haben wir schon wiederholt zu betonen Gelegenheit gehabt.

Auch Anton Sticker<sup>1)</sup> hat die Originalpräparate Feinberg's untersucht und glaubt, daß es sich um dieselben Gebilde handelt, die Ruffer, Plimmer und Sanfelice<sup>2)</sup> beschrieben haben. O. Israel<sup>3)</sup> und Nöbke<sup>4)</sup> hielten die Feinberg'schen Parasiten für Kunstprodukte seiner Fixationsmethoden. Trotzdem beharrte aber Feinberg auf seinem Standpunkte.

In einer späteren Arbeit<sup>5)</sup> behauptete er, daß nur die histologische Untersuchung der einzig gangbare Weg wäre, und daß man vor allen Dingen die Parasiten in den Geweben suchen müsse.

Nach Feinberg ist die Krebsgeschwulst eine solche Geschwulst, „deren ziel- und regelloses Wachstum zerstörend auf das die Geschwulst umgebende Gewebe wirkt, und welche durch Bildung von sekundären Geschwülsten in derselben Art und Form (Metastasen) an verschiedenen Körperstellen ebenso destruierend wirkt“.

Feinberg erörtert dann die ganze Pathologie des Krebses in größeren Umrissen, doch bietet er uns nichts Neues. Er kommt bloß zu dem Resultat, daß nur Parasiten die Ursache der Krebsentstehung sein können und glaubt in den von ihm gefundenen Organismen, die er mit dem wohlklingenden Namen Histosporidium carcinomatosum bezeichnete, den eigentlichen Erreger gefunden zu haben.

Feinberg gibt zu, daß dieser Parasit schon von Langhans<sup>6)</sup> gesehen und von Soudakewitsch<sup>7)</sup> beschrieben worden sei, nur daß diese Autoren den Beweis für die tierische Natur der Gebilde nicht hatten erbringen können; bemerkenswert jedoch wäre die Angabe von Soudakewitsch, daß die Membran um den Parasiten vom Wirte gebildet würde. Auch die Foä'schen Befunde erklärt Feinberg für richtig, während die Angaben von Sjöbring, Korotneff u. a. irrig wären.

Der Bau des „Histosporidium carcinomatosum“, das Feinberg zu der Gruppe der Sporozoen zählt, ist folgender:

1. Kern mit Kernpunkt und Kernsaft (Zone um den Kern);

<sup>1)</sup> Deutsche Med. Zeitung, 1902, 17. April.

<sup>2)</sup> Wir kommen bald auf diese Befunde zurück.

<sup>3)</sup> 31. Chirurgenkongreß, 1902.

<sup>4)</sup> ibidem.

<sup>5)</sup> Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste etc. I. c. S. 587.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 621.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 631.



1. eine Kernmembran; 2. ein Kerngerüst; 3. einen oder mehrere Nukleolen.

Der niedere Zellkern dagegen:

1. einen Kernkörper (Kernpunkt, Karyosom); 2. Kernsaft: 3. Kernmembran.

Der Kernpunkt des niederen Zellkerns verhält sich aber bei Anwendung der Romanowskischen Methylenblau-Eosinfärbung umgekehrt wie das Chromatin des höheren Zellkerns und ebenso wie der Nucleolus des letzteren.<sup>1)</sup>

Da nun die Zelleinschlüsse im Carcinom das gleiche Verhalten zeigen wie die niederen Zellkerne, so müssen sie, nach Feinberg, also Protozoen sein!

Gegen diese Beweisführung wendet nun Lubarsch<sup>2)</sup> ein, daß kein Mensch bisher die Zelleinschlüsse für normale, menschliche Zellen erklärt hätte, und daß es eine bekannte Tatsache wäre, daß Zellteile, die normalerweise acidophil wären, unter krankhaften Bedingungen basophil werden können und umgekehrt, und daß dies ganz besonders von den Kernen der tierischen Protozoenzellen gelte.

Nach Lubarsch handelt es sich um Degenerationsprodukte, und es ist weder Feinberg, noch den anderen Anhängern der parasitären Krebstheorie gelungen, diese Anschauung zu widerlegen.

Es ist, nach Lubarsch, Feinberg, auch nicht gelungen nachzuweisen, daß seine Parasiten in allen Carcinomen vorkommen, daß in jeder Krebszelle ein Parasit vorhanden sei, was gerade nach seiner Anschauung über die Wirkungsweise der Parasiten der Fall sein müßte, und daß ferner diese Zelleinschlüsse nur in Carcinomen vorkommen. Es ist vielmehr, nach Lubarsch, das Gegenteil von den verschiedensten Autoren in überzeugender Weise demonstriert worden.

Wir haben gesehen, daß bisher von den Anhängern der parasitären Theorie nur allgemein Sporozoen, oder Unterabteilungen derselben, Mikrosporidien, Coccidien und Gregarinen in Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht wurden.

Wir haben aber auch schon erwähnt, daß einzelne Forscher, wie z. B. Sjöbring, die von ihnen als Parasiten beschriebenen Zelleinschlüsse zu den Rhizopoden zählten (cfr. S. 626).

Nun glaubten auch einige Forscher Amöben für die Krebsentstehung verantwortlich machen zu müssen.

Die Amöben bilden, wie wir gesehen haben (cfr. S. 589), eine Ordnung der Rhizopoden.

Der erste Autor nun, der die in den Krebszellen gefundenen Zelleinschlüsse für Amöben hielt, war Plimmer,<sup>3)</sup> der durch seine Präparationsmethode den Beweis hierfür erbracht zu haben glaubte. (Härtung in einer Lösung von doppeltchromsaurem Kali 5 Proz. und in gesättigter Sublimatlösung 0.75 Proz., dann Abspülung, weitere Härtung in Alkohol und Färbung mit dem Dreifarbengemisch nach Ehrlich-Biondi.)

Einen weiteren Beweis dafür, daß es sich um Amöben handelt, brachte Plimmer nicht.

<sup>1)</sup> Cfr. Lubarsch: Enzyklopäd. Jahrb., N. F., Bd. 28, S. 333.

<sup>2)</sup> ibidem.

<sup>3)</sup> Brit. med. Journ. Dez. 1892.



Diese Amöbe wurde als *Leydenia gemmipara* Schaudinn beschrieben.

Für die Amöbennatur spricht allerdings die kontraktile Vakuole und die Art der Fortpflanzung! (Cfr. auch S. 590.) Diese Amöbe wurde bald darauf auch von Lauenstein<sup>1)</sup> in der Ascitesflüssigkeit einer an Carcinoma ventriculi leidenden Patientin beobachtet, und G. Eisen<sup>2)</sup> will sogar direkt beobachtet haben, wie diese Amöben, die er als „Cancrimeoeba macroglossa“ bezeichnet, in warmer Flüssigkeit durch Sporen und amitotische Kernteilung sich vermehrten. Alle Forscher stimmten darin überein, daß die Amöbe gegen Kälte sehr empfindlich wäre.

L. Pfeiffer<sup>3)</sup> bezweifelt jedoch die Amöbennatur der von Leyden und Schaudinn beschriebenen Gebilde und glaubt, daß es sich um eine von den Körpergeweben herstammende Exsudatzelle handle. Derselben Ansicht war auch Feinberg,<sup>4)</sup> der sogar glaubt, daß Schaudinn die Gläschen mit Amöben verunreinigt hätte. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß Leyden und Schaudinn Amöben vor sich gehabt haben, kommen doch Protozoen in so vielen Körpersäften, z. B. im pleuritischen Exsudat vor (cfr. S. 604), daß auch die Möglichkeit vorliegt, sie in einer Ascitesflüssigkeit vorzufinden.

Aber die Pathogenität der Amöben steht noch nicht fest. Selbst bei der Dysenterie, die doch nach der Ansicht der meisten Autoren durch eine Amöbe verursacht wird, glaubt z. B. Doflein, daß die Amöben nur Transportträger für die pathogenen Bakterien wären (cfr. S. 593).

Daß aber Amöben imstande wären, eine Geschwulst hervorzurufen, hat bisher noch kein Forscher nachweisen können, nur Koroitneff glaubte, wie wir gesehen haben, daß auch sein Rhopalcephalus ein amöbenartiges Stadium durchmache (cfr. S. 640).

## Die Blastomycetentheorie.

**Kurzer, allgemeiner Ueberblick über Klassifikation, Struktur und Biologie der Hefepilze. Nicht pathogene und pathogene Hefenarten (Busse's Untersuchungen). Die Beziehungen der Hefepilze zur Krebsätiologie. Russel's Fuchsinkörperchen. Sanfelice's Untersuchungen über pathogene Hefen und ihre Beziehungen zur Krebsbildung. Saccharomyces neoformans als Krebserreger. Weitere Blastomycetenbefunde in Krebsgeschwülsten (Maffucci und Sirleo, Kahane, Curtis u. a.). Verteidigung der Sanfelice'schen Blastomycetentheorie durch Roncali.**

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1897, S. 733.

<sup>2)</sup> Med. Rep. New-York, Juli 1900.

<sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1896, S. 894.

<sup>4)</sup> Fortschritte der Medizin, Bd. 17, Nr. 4 und Deutsche med. Wochenschr., März 1902.



Fig. 47.

*Leydenia gemmipara* Schaudinn. Amöbe in Bewegung mit fadenförmigen Pseudopodien.  
n = Kern.





von Sauerstoff und bei günstiger Temperatur bilden die Hefen röhrenförmige, die äußerlich den Conidien gleichen, im Innern aber einige Sporen erzeugen. Die Hefezellen sind bekanntlich die Gärungsorganismen. (Spaltung des Zuckers in Alkohol unter Kohlensäureabgabe!).

Die Bierhefepilze erhält man nur durch Kulturen, der Weinhefe dagegen kommt in der Natur im Boden der Weinberge vor, von wo er dann in den Rebstock gelangt. Die Hefepilze sind, nach Dangeard, selbständige Pilze!

Die eingehenden Untersuchungen über die Struktur der Hefezelle, in denen der Kern derselben stellte P. A. Dangeard<sup>1)</sup> an. Man war früher im Zweifel, ob die Hefezelle einen Kern hat; Dangeard hat jedoch, daß die Hefezelle stets einen Kern habe mit einer doppelt konturierten Kernmembran und deutlichem Nucleolus! Unter der Zellmembran liegt, nach Dangeard, eine dicke Protoplasmaschicht, und dieser im Innern anliegend der Kern, der in Ruhe ist!

In der Sprossung verhält sich nun der Kern zuerst passiv. Die Mutterzelle ist mit eben solcher Protoplasmaschicht ausgestattet und durch ein sehr feines Sterigma mit ihr verbunden. Der Kern begibt sich dann zu der Einmündungsöffnung der neuen Tochterzelle und teilt sich hier so, daß die Teilungsrichtung senkrecht zur Achse der beiden Zellen gelegt steht. Der eine Kern geht nun durch das Sterigma in die Tochterzelle über. Der Durchgang des Kerns durch die feine Öffnung wird dadurch ermöglicht, daß die Kernmembran und Nucleolus sich erst später bilden.

Auf diesen Vorgang ist es wohl zurückzuführen, daß einige Forscher das Vorhandensein eines Nucleolus in den Hefezellen entgegenbestreiten.

Feinberg<sup>2)</sup> z. B. behauptet, daß die Hefezellen im allgemeinen einen runden, homogenen Kernkörper aus verschiedenen Feinkörnchen bestehend haben, aber niemals einen Nucleolus! Nach Feinberg haben die einzelligen Organismen (cfr. auch oben) und die Hefezellen keine Nucleolen, oder Nukleolarsubstanz, sondern nur Kernpunkte. Der Kern der Protozoen unterscheidet sich von dem der Hefezellen jedoch dadurch, daß der erstere allseitig von dem Kernsaft in Gestalt einer ziemlich breiten, scharf begrenzten Zone umgeben ist, welche letztere den Kernpunkt von dem Protoplasma trennt, während der Kernpunkt der Hefezelle im allgemeinen an das Protoplasma grenzt. Beide Kernpunkte färben sich methylenblau-Eosin rot.

Die Hefezellen sind in bezug auf ihre Biologie eifrig untersucht worden, und die Forschungen haben interessante Ergebnisse geliefert.

Es interessiert an dieser Stelle hauptsächlich die Tatsache, daß der Hefepilz im Verhältnis zu den Protozoen, besonders den einzelligen (cfr. S. 592), viel eher Kälte und Austrocknung erträgt.

---  
La structure des levures et leur développement (Le Botaniste, 1894, Heft 6,

S. 587 und: Ueber den Bau der Hefezellen und ihre Unterscheidung von einzelligen, tierischen Organismen (Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft, 1902, Bd. XX, Heft 9).





Lymphgefäßen. Die Körperchen haben eine sphärische Form, die Größe eines roten Blutkörperchens, sind homogen und strukturlos und oft durch kurze, feine Fäden miteinander verbunden.

Aber Russel erwähnt ausdrücklich, daß er diese Gebilde nicht nur in Krebsgeschwülsten, sondern auch in Adenomen, Gummata und bei tuberkulösen Gelenkaffektionen gefunden habe.

Auf Grund dieser Differenz in der Farbenaufnahme glaubt Russel, daß es sich um Parasiten handle:

„That the organisme here is a fungus which belongs to the sprouting fungi“ (Sproßpilze Naegeli).

Einen weiteren Beweis dafür, daß es sich um Blastomyceten handle, bringt Russel nicht. Er glaubt nur, daß Wickham's Parasiten (cfr. S. 564) mit den von ihm beschriebenen identisch wären.

Ueber die Bedeutung der Russel'schen Körperchen und über ihre Natur entspann sich bald eine sehr lebhafte Diskussion.

Cazin,<sup>1)</sup> der etwa zu derselben Zeit dieselben Gebilde wie Russel beschrieb, hielt diese Organismen für nicht parasitärer Natur, sondern für Produkte einer hyalinen Degeneration des Zellprotoplasma. Die Arbeit von Cazin wurde nicht weiter beachtet, während die Anhänger der parasitären Theorie der Russel'schen Veröffentlichung sehr sympathisch gegenüberstanden, obwohl Russel selbst zugab, daß die von ihm beschriebenen Organismen nicht ausschließlich in Carcinomen vorkämen.

Cazin<sup>2)</sup> fand späterhin dieselben Gebilde auch in entzündeten und tuberkulösen Geweben.

Auch Touton<sup>3)</sup> sah ähnliche Organismen, die er zuerst für Sporozoen, späterhin<sup>4)</sup> aber für Russel'sche Körperchen hielt, in sarkomatösen Hautknoten.

Ebenso beobachtete Letulle<sup>5)</sup> in tuberkulösen Ganglien das Vorkommen von Russel'schen Körperchen und Borrel<sup>6)</sup> bei syphilitischen und tuberkulösen Affektionen.

Seifert<sup>7)</sup> fand Russel'sche Körperchen sowohl bei akuten als auch chronischen, spezifischen und nichtspezifischen Entzündungen der oberen Luftwege, ja sogar in der normalen Nasenschleimhaut! Seifert hielt diese Gebilde, ebenso wie Cazin, für das Produkt einer hyalinen Degeneration in den fixen Bindegewebs- und Epithelialzellen.

Die Russel'schen Körperchen haben also, nach den Untersuchungen aller dieser Forscher, absolut nichts Spezifisches und sind keiner Weise charakteristisch für Krebstumoren. Dazu kommt, daß Feinberg<sup>8)</sup> diese Organismen niemals in frischen Krebsen und nie in den Parenchymzellen gefunden haben will.

Nichtsdestoweniger erregten die Russel'schen Gebilde doch das Interesse aller Forscher, und allgemein bemühte man sich zu gründen, um was es sich eigentlich hierbei handle.

<sup>1)</sup> Journ. de l'Anatomie et de la Phys., 1890, p. 593.

<sup>2)</sup> Arch. génér. de Med. Jan. 1892.

<sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1893, Nr. 2 und 3.

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 132.

<sup>5)</sup> Bull. soc. anat. 15. Mai 1891.

<sup>6)</sup> Annales de l'Institut Pasteur, 1901, Nr. 2.

<sup>7)</sup> Sitzungsberichte der Würzburger phys. med. Ges. März 1894.

<sup>8)</sup> l. c. S. 587.

Die meisten Forscher neigten, wie wir eben gesehen haben, der Ansicht zu, daß es sich um Produkte einer hyalinen Degeneration handle. Auch Dean<sup>1)</sup> spricht sich in diesem Sinne aus, da diese Körperchen sich auch mit Eosin und nach Gram färben.

Shattock und Ballance<sup>2)</sup> bestritten ebenfalls die parasitäre Natur der Russel'schen Gebilde, da Blutplättchen im geronnenen Zustande genau dieselben tinktoriellen Eigenschaften besäßen.

Nach Ansicht dieser Forscher handelt es sich bei den Russel'schen Körperchen um eine besondere Gerinnung des Zelleiweiß — auch um ein Degenerationsprodukt.

Hingegen glaubte Raum,<sup>3)</sup> daß es sich um rote Blutkörperchen und Nepheu,<sup>4)</sup> daß es sich um Derivate von Leukocyten handle.

Pianese<sup>5)</sup> führt das Entstehen der Russel'schen Körperchen auf eine Colloiddegeneration des hyalinisierten Protoplasma zurück.

Viele Forscher behaupteten auch, daß es sich bei den Russel'schen Körperchen um normale Zellbestandteile handle.

Steinhaus<sup>6)</sup> sah die Russel'schen Gebilde als Nucleoli an, durch die Russel'sche Färbemethode ruhende Kerne grün und mitotische rot gefärbt werden.

Auch Noeggerath<sup>7)</sup> hält die Russel'schen Körperchen für ein Produkt einer ungleichen Kernteilung, wie sie anatomisch von Auerbach und Nußbaum<sup>8)</sup> beobachtet worden ist.

Es handelt sich, nach Noeggerath, um Nucleoli; denn in einem gewissen Stadium des Carcinoms spaltet sich die chromophile Substanz des Kerns in eine chlorophile und fuchsinophile!

Noeggerath identifiziert die Russel'schen Körperchen mit Spring's Parasiten,<sup>9)</sup> besonders ähnlich wäre die eosinophile Eigenschaft derselben bei Doppelfärbung mit Hämatoxylin.

Andere Forscher hingegen identifizierten die Russel'schen Körperchen mit den Altmann'schen Granulis, mit denen wir uns schon vielfach beschäftigt haben.<sup>10)</sup>

Einer der eifrigsten Verfechter dieser Hypothese war R. Klien.<sup>11)</sup>

Wie wir schon an einer früheren Stelle (cfr. S. 413) erörtert haben, handelt es sich bei den Altmann'schen Zellgranulis nicht um Bestandteile des Kerns, sondern des Zellprotoplasma.

Klien kommt nun bei seinen Untersuchungen zu folgendem Resultat:

1. die Russel'schen Fuchsinkörperchen sind nicht parasitären Ursprungs;

<sup>1)</sup> Lancet, April 1891.

<sup>2)</sup> Brit. med. Journ., 1891, S. 1576.

<sup>3)</sup> Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 39, p. 1371.

<sup>4)</sup> Arch. génér. de Méd., Jan. 1892 und 1894. (Cfr. auch Congrès de l'association française, Marseille 1891.

<sup>5)</sup> l. c. S. 457.

<sup>6)</sup> Zentralblatt für allg. Pathologie, 1891, II.

<sup>7)</sup> l. c. S. 436.

<sup>8)</sup> Cfr. S. 438 und S. 608.

<sup>9)</sup> Cfr. S. 622.

<sup>10)</sup> Cfr. S. 412, 463 etc.

<sup>11)</sup> Ueber die Beziehung der Russel'schen Fuchsinkörperchen zu den Altmann'schen Zellgranulis (Beiträge zur pathol. Anatomie und allg. Pathol., 1892, Bd. XI, 17).





lichtbrechenden Membran bildet sich eine kleine Knospe, welche allmählich an Umfang zunimmt und sich schließlich von der Mutterzelle ablöst. Die lichtbrechenden Granula nehmen an dieser Vermehrung durch Knospung nicht teil.

Die Parasiten konnte Sanfelice dadurch konservieren, daß er einen Glyzerintropfen hinzusetzte. Mit Essigsäure in frischem Zustande behandelt, kommt die lichtbrechende Membran, welche die hyaline umgibt, zum Vorschein.

Nach Sanfelice besteht nun ein großer Unterschied zwischen den Blastomyceten in Kulturen und denen in Geweben.

Die Gewebeparasiten sind von einer lichtbrechenden und hyalinen Membran umgeben, während die Parasiten in den Kulturen nur eine dünne Membran besitzen. Innerhalb des Organismus findet außerdem die Bildung von Hyphen statt, und die lichtbrechenden Körnchen sind häufiger.

Die Konservierung der Gewebeparasiten fand in Müller'scher Flüssigkeit statt.

Zur Erkennung der Parasiten in Geweben und zur Unterscheidung von Degenerationsprodukten, mit denen sie leicht verwechselt werden können, gab nun Sanfelice für die Parasiten eine spezifische Färbung an:

Kleine Gewebsstücke werden in toto in Lithion-Karmin gelegt, dann mit saurem und absolutem Alkohol behandelt und in Paraffin eingeschlossen. Die Schnitte werden mit Eiweiß auf den Objektträger festgeklebt und, nachdem sie mittelst Xylol vom Paraffin befreit worden sind, mit absolutem Alkohol und dann mit Ehrlich's Flüssigkeit 5—10 Minuten behandelt.

Dann wird das Präparat zuerst in Aq. dest. gewaschen und mit Aq. dest., dem einige Tropfen einer  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung von Oxalsäure zugesetzt sind, behandelt. Dadurch wird die Farbe in den Parasiten fixiert.

Um den Ueberschuß von Säure zu beseitigen, wird das Präparat gründlich in Aq. dest. gewaschen und mit Alcohol. absol. entfärbt, bis aller Farbstoff beseitigt ist. Das Präparat wird dann einige Zeit in Xylol gelegt und darauf in Balsam eingeschlossen.

Bei dieser Färbung erscheinen die Parasiten violett und das Gewebe rot!

Um nun den Beweis dafür zu erbringen, daß Blastomyceten die Erreger bösartiger Geschwülste, speziell des Carcinoms seien, konnte Sanfelice zwei Wege einschlagen: Entweder Züchtung von Blastomyceten aus einem menschlichen Carcinom und Impfung auf Tiere — dann müssen Carcinome entstehen — oder Einimpfung von Reinkulturen von Blastomyceten auf Tiere, dann müssen bösartige Geschwülste entstehen.

Sanfelice wählte den zweiten Weg.

Zu diesem Zwecke impfte Sanfelice mit Reinkulturen von *Saccharomyces neoformans* (aus der Luft) Hunde, Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hühner.

Die Kulturen waren immer pathogen und gegen Austrocknung sehr widerstandsfähig.

Mäuse starben acht Tage nach Injektion einer Reinkultur in die Bauchhöhle. Bei der Sektion fanden sich viele kleine, weiße



**Knötchen** im Netz, die viel Parasiten enthielten. Diese lagen teils **frei** (von doppeltkonturierter Membran umgrenzt), teils in **Lymphzellen** eingeschlossen (mit einem hyalinen Hof umgeben). Bei Mäusen **findet** nur eine allgemeine Infektion statt, bei Ratten hingegen auch eine Reaktion des Gewebes, die durch eine Wucherung des **Bindegewebes**, zum Teil aber auch von Epithelzellen, sich offenbart.

Sanfelice bediente sich bei seinen Experimenten späterhin auch Kulturen von Blastomyceten, die aus Carcinomen gezüchtet waren.

Durch Einimpfung einer solchen Kultur in die hintere Mamma einer Hündin will Sanfelice nach zehn Monaten die Entstehung sarkomähnlicher Geschwülste beobachtet haben. Auch Metastasen sollen sich gezeigt haben. Mikroskopisch bestanden diese Tumoren aus einer Anhäufung von Zellen mit wenigen Parasiten, die in der Peripherie lagen und in der Form von extra- und intracellulären Fuchsinkörperchen erschienen.

Sanfelice gibt bei seinen späteren Untersuchungen selbst zu, daß diese Impfungen, ohne bestimmte Kautelen vorgenommen, selten zu positiven Resultaten führen. Die Parasiten müssen sich erst an die biochemischen Bedingungen der Gewebe gewöhnen. Deshalb paßte Sanfelice den Parasiten erst durch Impfung von Hund auf Hund an und erst dann, nachdem der Parasit wiederholt den Tierkörper passiert hatte, konnte er bei einer Hündin das oben erwähnte Resultat erzielen.

Sanfelice hat noch eine zweite pathogene Blastomycetenart entdeckt, die er aus den krebzig entarteten Drüsen eines Ochsen züchtete und als *Saccharomyces litogenes* bezeichnete, wegen der Bildung von kalkigen Massen im Degenerationszustande. Doch schreibt diesem Parasiten Sanfelice weiter keine Beziehungen zur Krebsentstehung zu.

Man muß zugeben, daß Sanfelice mit einem großen Aufwand von Fleiß alle Faktoren berücksichtigt hat, die bei der Beweisführung, daß der „*Saccharomyces neoformans*“ der Krebserreger wäre, in Betracht kommen.

Sanfelice hat die Morphologie und Biologie des Parasiten genau zu erforschen versucht, er hat den Parasiten gezüchtet und Impfungen angestellt, also alle Forderungen erfüllt, die man an den Nachweis einer parasitären Theorie der Krebsentstehung nur stellen kann.

Wie weit ihm diese Beweisführung gelungen ist, werden wir sehen. Bis zu Sanfelice's Veröffentlichungen lagen nur die Arbeiten Busse's über pathogene Hefenarten vor (cfr. S. 660). Dieser Autor hatte die Wirkung der pathogenen Hefen unter dem Bilde einer Pyämie beschrieben.

Gegen diese Auffassung wandte sich Sanfelice. In dem Busse'schen Falle hätte keine Pyämie vorgelegen, da ja kein Fieber vorhanden gewesen wäre. Die derben Knötchen, die Busse gefunden hat, bestanden nicht aus Eiter, zumal Busse in diesen Knötchen Riesenzellen gefunden hätte. Nach Sanfelice hätte es sich in dem Busse'schen Falle um eine allgemeine Sarkomatose gehandelt (ausgehend von einem Tibiasarkom). Busse hat, wie wir gesehen haben, die Blastomyceten nicht weiter zu bösartigen Geschwülsten in Beziehung gebracht. Sanfelice aber glaubte die







Sternberg konnte mittelst der Sanfelice'schen Färbemethoden **die** Befunde dieses Forschers nicht nachprüfen. Er bediente sich **der** Aievoli'schen<sup>1)</sup> Methode zum Studium dieser als Blastomyceten **ang**esehenen Zelleinschlüsse. Nach dieser Methode werden die Schnitte **in** absol. Alcohol gehärtet, in Xylol aufgehellt und in Paraffin **geb**ettet. Die Schnitte werden mit Eiweiß aufgeklebt, das Paraffin **durch** Xylol entfernt, dann Abwaschung mit Alcohol absol. Die **Prä**parate werden gefärbt mit Anilinwassergentianaviolett (5–15 Min.), **dann** in Aq. dest. gewaschen, dann 2–5 Minuten in Gram's Flüssig-**keit** gelegt, in Aq. dest. gewaschen, darauf 2–3 Minuten in 1proz. **wä**sserige Saffraninlösung gelegt, gewaschen und dann mit Alkohol **gr**ündlich entfärbt, bis kein Farbstoff mehr abgesondert wird, dann **mit** Xylol aufgehellt und in Kanadabalsam gebettet. Bei dieser **Fä**rbemethode sollen nach Aievoli die Parasiten glänzend blau **und** das Gewebe rot gefärbt werden.

Aber auch diese Methode ist nicht spezifisch für Blastomyceten. **da** Sternberg dieselben Farbendifferenzen bei Degenerations-**pr**odukten der Zellen beobachtet haben will.

Weder morphologisch noch durch spezifische Färbung ist also **von** Sanfelice und seinen Anhängern der Beweis erbracht worden. **daß** es sich bei den Zelleinschlüssen in Carcinomen um Blastomyceten **hand**le.

Aber auch die dritte und letzte Stütze — die Erzeugung von **Kre**bstumoren durch Impfung mit Blastomycetenkulturen — ist durch **die** Nachprüfung vieler Forscher stark erschüttert worden.

Sanfelice und Roncali (cfr. S. 669) hatten behauptet, daß es **sich** bei den experimentell erzeugten Tumoren um typische, epitheliale **Kre**bsgeschwülste handle.

Das wird aber von vielen Forschern, die die Experimente **Sa**nfelice's nachprüfen, entschieden bestritten.

Pelagatti<sup>2)</sup> hält die durch Blastomyceten erzeugten Tumoren **für** Entzündungsgeschwülste, da sie die Neigung zur Ver-**nar**bung besitzen. Dieselbe Ansicht vertraten auch, wie wir gesehen **haben**, Curtis<sup>3)</sup> und Busse.

Auch Domergue<sup>4)</sup> bestreitet, daß es sich bei den Sanfelice-**sch**en Tumoren um Carcinome gehandelt hätte. Durch Impfung mit **Re**inkulturen von Blastomyceten kann man die „Lévûre“ hervorrufen, **also** einen entzündlichen und nekrobiotischen Prozeß, aber keine **Hyper**plasie. Der Parasit verursacht, nach Domergue, immer die-**sel**ben Vorgänge, er verdrängt die Zelle, durchdringt sie, tötet sie **und** erzeugt einen nekrobiotischen Prozeß.

Graßberger<sup>5)</sup> impfte mit Blastomyceten, die auf sterilisiertem **Flie**ßpapier sich befanden und erzielte bei Meerschweinchen einen **Tu**mor, der aber aus Granulationsgewebe bestand.

Auch W. Petersen und A. Exner<sup>6)</sup> unterzogen die Befunde **Sa**nfelice's einer experimentellen Nachprüfung.

<sup>1)</sup> Il Policlinico, 1895, vol. II; Zentralbl. f. Bakt., Bd. 20; Riforma medica, 1895, Nr. 276.

<sup>2)</sup> l. c. S. 670.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 661.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

<sup>5)</sup> Schmidt's Jahrb., 1899, Bd. 263, S. 342.

<sup>6)</sup> Bruns' Beitr. zur klin. Chir., Bd. 25, 1899, p. 769.



Bisher ist nun dieser Beweis nicht erbracht worden.

Die Richtigkeit und Deutung der Plimmer'schen Befunde wurden stark angezweifelt. Zunächst war es sehr zweifelhaft, ob sich bei den experimentell erzeugten Tumoren um echte Krebgeschwülste gehandelt hat. Plimmer selbst gab schließlich zu, daß es Endotheliome gewesen wären, während andere Forscher, wie Petersen und Exner,<sup>2)</sup> behaupteten, daß es sich um einfache entzündliche Neubildungen handle.

Schon Sjöbring<sup>3)</sup> hatte hervorgehoben, daß bei den von ihm beschriebenen Parasiten Pseudomitosen vorkommen, durch welche colloidartige, stark glänzende, färbbare Kügelchen sich bilden, die aber nicht für Hefezellen hält, obwohl sie den Plimmer'schen Gebilden entsprechen.

Nun fand Nöbbe<sup>4)</sup> vereinzelt Plimmer'sche Körperchen auch in gutartigen Mammaadenomen und bei indurativer Pneumonie. Nach den Untersuchungen dieses Forschers handelt es sich bei den Plimmer'schen Gebilden um gewisse funktionelle Ausprägungen des Protoplasma, um eine Art veränderter Sekretion.

Dieselbe Deutung, die Borrel für Sanfelice's Parasiten

<sup>1)</sup> Arch. f. Gynäkol., Bd. 61, 1900, S. 77 ff.

<sup>2)</sup> l. c. S. 671.

<sup>3)</sup> l. c. S. 621.

<sup>4)</sup> Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 67, 1902, S. 954.

hatte.<sup>1)</sup> gab Le Count<sup>2)</sup> auch für die Plimmer'schen Gebilde, indem er sie als „Arcoplasma“ oder als „attraktive Sphäre“ mit ihren Centrosomen bezeichnete.

Das Verdienst, die Frage nach der Herkunft der Plimmer'schen Gebilde dem ständig auf- und abwogenden Streite der Meinungen und Auslegungen entrückt und auf experimentellem, unanfechtbarem Wege gelöst zu haben, gebührt unzweifelhaft Spiras.<sup>3)</sup> Durch Injektion von frischen Krebszellen in die Bauchhöhle des Kaninchens konnte Spiras nach 24—50 Stunden in den Lymphocyten typische Plimmer'sche Körperchen nachweisen.

Aber auch bei der Injektion von Placentarzellen, Spermatozoen, Sarcinen, Leberzellen und steriler Kochsalzlösung konnte Spiras dieselben Gebilde hervorrufen.

Die Entstehung dieser Körperchen konnte Schritt für Schritt verfolgt werden. Sie sind, nach Spiras, nichts anderes, als die von den Lymphocyten aufgenommenen und verdauten Leukocyten, es sind also Verdauungsvakuolen, in denen als Rest der Leukocyten ein intensiv färbbarer Kern gelegen ist.

Zu derselben Ansicht gelangte auch in jüngster Zeit nach eingehenden Untersuchungen Robert Greenough.<sup>4)</sup>

Die Blastomycetentheorie steht also nach allen diesen Untersuchungen auf sehr schwachen Füßen, und es ist Sanfelice und seinen Anhängern nicht gelungen, diese beweiskräftigen Experimente zu widerlegen.

Dazu kommt noch ein Faktor, der gegen die Blastomycetentheorie spricht, auf den besonders M. Brouha<sup>5)</sup> die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Durch die Untersuchungen von Malvoz<sup>6)</sup> hat sich ergeben, daß im Blute von mit Hefe vorbehandelten Tieren Antikörper sich bilden, die Agglutination hervorrufen. Brouha fand aber im Blute Krebskranker keine Antikörper, folglich können Blastomyceten auch nicht die Ursache der Krebsentstehung sein.

Auch die Blastomycetentheorie, hat, ebensowenig wie die Sporozoentheorie, das Feld behaupten können. Aber trotzdem ließen die Anhänger der parasitären Theorie sich dadurch nicht abschrecken, weiter in dem weiten Gebiete der Parasiten zu forschen, um den schuldigen herauszufinden.

## Die pflanzenparasitäre Theorie der Krebsentstehung.

**Analogie zwischen Pflanzen- und tierischen Tumoren. Unterschied zwischen den Gallenbildungen der Bäume und den Krebsgeschwülsten. Die Plasmodiophora. Morphologie und Bio-**

<sup>1)</sup> Cfr. S. 670.

<sup>2)</sup> The Journ. of med. Research, vol. VII, 1902, Nr. 4.

<sup>3)</sup> Münchener med. Wochenschr., 1903, Nr. 19. Cfr. auch Carcinomliteratur, herausgegeben von Anton Sticker, 1903, Nr. 10.

<sup>4)</sup> The third report of the Caroline Brewer Croft cancer commission of the Harvard medical school. Boston 1905.

<sup>5)</sup> Antikörper von Hefe im Serum Krebskranker (Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 30, 1901, Nr. 25).

<sup>6)</sup> ibidem Bd. 29, Nr. 17.



logie dieses Parasiten. Die Plasmodiophora als Ursache der Kohlhernie, der Brunissure und der Black Measles (schwarze Blattern). Beziehungen der Plasmodiophora brassicae zur Krebsätiologie. Podwyssozki's experimentelle Untersuchungen. Leyden's „Vogelaugen“. Gegner der Leyden'schen Parasiten. Chytridiaceen als Krebserreger (Behla). Die Nectria ditissima und der Holzschwamm und ihre Beziehungen zur Krebsätiologie. Allgemeiner Unterschied zwischen Pflanzentumoren und der Krebsgeschwulst.

Bei den weiteren Forschungen nach Parasiten, als Krebserreger richtete man auch sein Augenmerk, nachdem die Sporozoen- und Blastomycetentheorie als nicht genügend beweiskräftig aufgegeben war, auf die durch Parasiten erzeugten Geschwülste der Pflanz- und Bäume.

Bekannt ist ja die durch den Stich der Gallwespe hervorgerufene Wucherung der Pflanzenzellen, die als Tumor erscheint.

Man suchte nun zwischen diesen Baumgeschwülsten und menschlichen Krebsgeschwulst eine Beziehung herzustellen.

Wie Beyerinck<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, ruft der Saft der Gallwespenlarven eine Wucherung der Parenchymzellen der Pflanzen hervor. Czerny<sup>2)</sup> meinte daher, daß Enzyme hierbei eine Rolle spielen.

Allein, wie bereits Behla<sup>3)</sup> betonte, ist doch zwischen Krebsgeschwulst und der durch den Stich der Gallwespe hervorgerufenen Baumgeschwulst ein gewaltiger Unterschied. Stirbt der Parasit bei der Baumgeschwulst ab, so hört der Wucherungsreiz auf, es handelt sich also um eine dauernd lokal bleibende Erkrankung im Gegensatz zu dem schrankenlosen Wuchern der menschlichen Krebsgeschwulst mit ihren Metastasen und ihrer Allgemeininfektion.

Noch eine andere Erkrankung bei Pflanzen, besonders bei Kohl, die mit Geschwulstbildung einhergeht und durch einen bekannten Parasiten — Plasmodiophora brassicae — hervorgerufen wird, zog die Aufmerksamkeit der Krebsforscher auf sich. Man bemühte sich eifrig Beziehungen zwischen diesem Parasiten und der menschlichen Krebsgeschwulst herauszufinden.

Die Plasmodiophora brassicae als Erreger der sog. Kohlhernie oder Kropfes (Kapoustnaja kila) ist zuerst von M. Woronin<sup>4)</sup> im Jahre 1874 entdeckt worden.

Die Plasmodiophora rechnete Leunis<sup>5)</sup> zu der großen Klasse der Fungi, deren 44. Ordnung die Myxomyceten bilden; die 197. Familie der letzteren sind die Plasmodiophoraceae. Letztere sind Pflanzenparasiten. Die cilientragenden, amöboiden Schwärmer dringen, ohne sich zu teilen, in die Nährzelle ein, innerhalb deren sie zu einem Plasmodium heranwachsen, welches zuletzt in einen Haufen zahlreicher Sporen sich differenziert.

<sup>1)</sup> Cfr. Carl Eckstein: Pflanzenzellen und Gallentiere. Leipzig 1891.

<sup>2)</sup> Bruns' Beiträge, Bd. 25, S. 253.

<sup>3)</sup> Die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses und die Krebsprophylaxe. Berlin 1903. 8°, 48 S. mit 4 Tafeln.

<sup>4)</sup> Zuerst mitgeteilt im Jahre 1877. Plasmodiophora brassicae — ein Organismus, welcher bei Kohlpflanzen die unter dem Namen Kila (Kropf) bekannte Krankheit verursacht. Petersburg 1877. 4°, 24 S. und 6 Tafeln (Russisch). Cfr. auch: Jahrb. f. wissenschaftliche Botanik, 1878, Bd. 11, p. 548.

<sup>5)</sup> Synopsis der 3 Naturreiche, 3. Aufl., 1886, Bd. III, S. 647.

Allgemein nahm man an, daß diese Sporen unbehäutet wären. **Sch enck**<sup>1)</sup> jedoch wies nach, daß diese Sporen eine Membran haben.

Die Plasmodiophora zählte auch **Doflein**<sup>2)</sup> zu der großen Gruppe der Myxomyceten, und zwar als eine Gattung der Zoosporidae.<sup>3)</sup> **N a w a s c h i n**<sup>4)</sup> hat dann diese Parasiten gefärbt; sie erscheinen als **runde** Körperchen mit doppelt konturierter Membran.

Der Parasit ruft bei allen Arten der Gattung „Brassica“ an den **Wurzeln** knollige Auswüchse, eine Art von Gallen hervor. Die infizierte Pflanze setzt keinen Blätterkopf an und geht vorzeitig ein. **Hauptsächlich** nistet sich der Parasit an der Pfahlwurzel an. Wegen der Form der Erkrankung nannte man diese Auswüchse **Kohlhernie** oder **Kropfkrankheit**.

Die Art der Infektion findet nun nach den Untersuchungen von **Woronin**, **Leunis**, **Doflein** u. a. folgendermaßen statt: Der Parasit entwickelt sich in zwei Stadien. Die Infektion findet durch Vermittlung des ersten Stadiums, in welchem der Parasit als **Myxoflagellat** erscheint, statt.

In dieser Form dringen die Parasiten durch die Wurzelhaare in das Rindenparenchym ein und verursachen eine Vermehrung der Rindenzellen.

Im feuchten Element verlassen sie die Cyste und nehmen dann **schlanke, lanzettförmige** Bildung an, mit einem lebhaft schlagenden **Flagellum** am Vorderende. Der Körper beginnt bald amöboide Bewegungen zu zeigen, die Geißel bleibt.

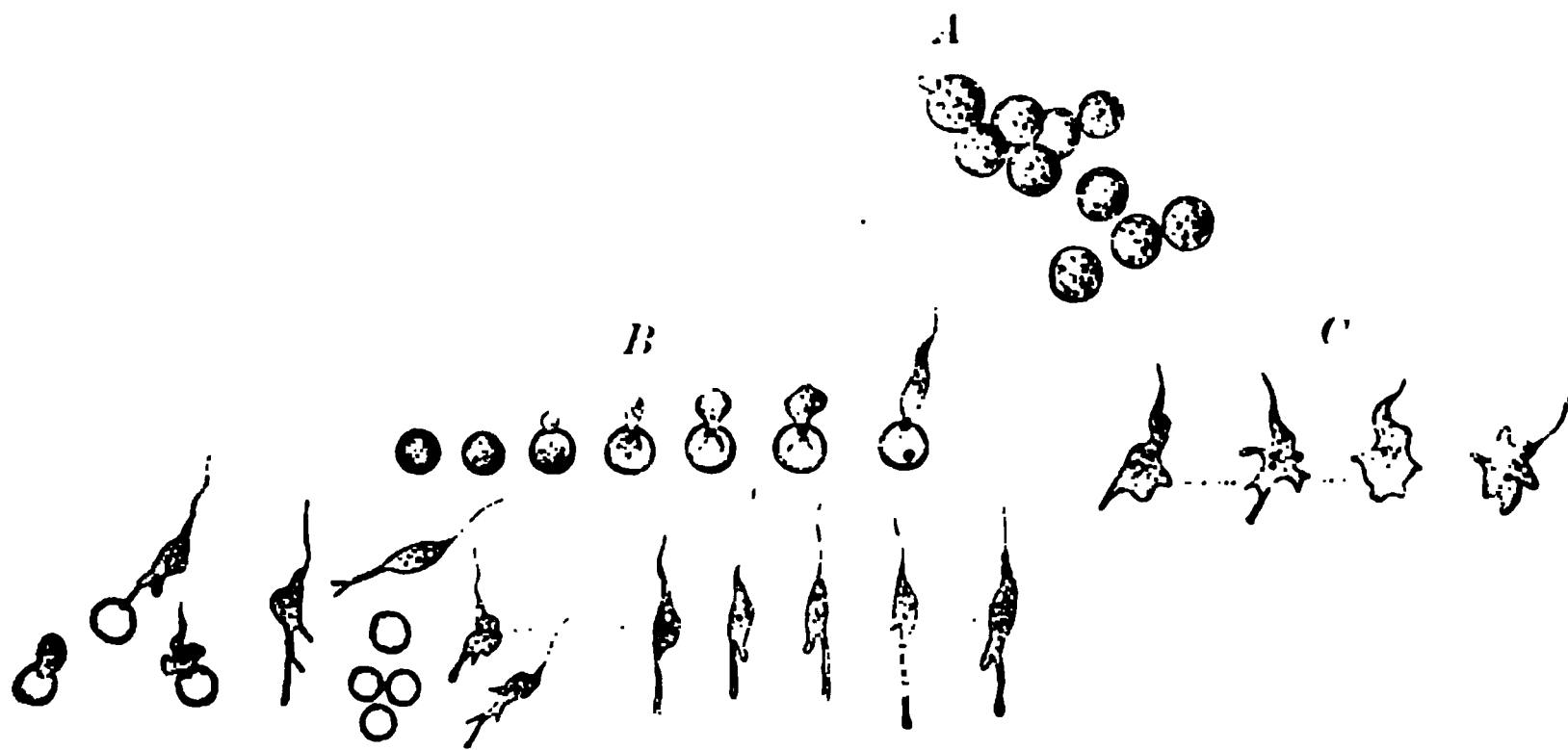


Fig. 48.

**A** = Reife Sporen (Cysten von Plasmodiophora, 712:1). **B** = Auskriechende Myxamöben, Verwandlung in Myxoflagellaten. **C** = Myxamöben, 6 Tage nach dem Auskriechen (künstlich gezüchtet, 620:1). (Aus Doflein nach Woronin.)

Als **Myxamöben** (cfr. Fig. 48) erscheinen die Parasiten erst nach dem Eindringen in die Wirtspflanze.

Zuerst sind sie, nach **Doflein**, nachweisbar im Zellsaft zwischen den zum Kern führenden Protoplasmabrücken und sind anfangs kaum

<sup>1)</sup> In: Strasburger: Lehrb. der Botanik. Jena 1902. S. 259.

<sup>2)</sup> l. c. S. 587.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 596.

<sup>4)</sup> Flora, 1899, p. 548. Cfr. auch Fortschritte der Medizin, Bd. 17, S. 99.

vom Plasma zu unterscheiden. Schon in den frühesten Stadien kann man, nach Doflein, deutlich zwei Kerne beobachten.

Das Plasma der Parasiten zeigt einen wabigen Bau und enthält zahlreiche, fettartige Tröpfchen (durch Osmium schwarz gefärbt!), einen Kern mit Membran, einen großen Nucleolus und ein Chromatinnetz.

Die Kerne teilen sich gleichmäßig, wachsen und verdrängen die Wirtszelle. Die einzelnen Myxamöben vereinigen sich zu einem Plasmodium. Dann treten wieder zahlreiche Kernteilungen ohne Nucleolus ein, das Plasmodium zerfällt wieder in ebenso viele kleine Protoplasmateile, welche sich abrunden und jedes für sich eine Cystenmembran abscheiden.

Die Cystchen liegen in der abgestorbenen Zelle des Wirts, welche außer ihnen nur noch einzelne Detritusmassen enthält.

Fällt nun die Kohlwurzel, so geraten die Cystchen in die feuchte Erde, öffnen sich daselbst, der Parasit schlüpft als Myxoflagellat aus und kriecht in eine neue Kohlwurzel, und der Kreislauf beginnt von neuem! Der Parasit richtet unter den Kohlarten große Verheerungen an. Die Krankheit kommt in ganz Europa (besonders in Rußland) vor, auch in Nordamerika ist sie beobachtet worden.

In bezug auf die prophylaktischen Maßnahmen zur Verhütung dieser Krankheit verweisen wir auf die Vorschläge von Woronin (l. c. S. 676).

Die Kohlhernie ist eingehend untersucht worden von Rostrup, Halsted<sup>2)</sup> u. a.

Ein Parasit aus der Gruppe der Myxomyceten wurde auch im Jahre 1882 als Erreger der sog. Brunissure des Weinstockes entdeckt. Man nannte diesen Parasiten Plasmodiophora Vitis. In Kalifornien wurde diese Erkrankung als Black Measles (schwarze Blattern) bezeichnet.<sup>3)</sup>

Der Parasit — auch Plasmodiophora Californica genannt — lebt intracellulär.

Beyerinck<sup>4)</sup> dessen Arbeiten ungefähr zu derselben Zeit wie die Woronin's erschienen, hielt die Plasmodiophora für einen zwischen Myxomyceten und den Chytridiaceen stehenden Parasiten.

Auch bei anderen Pflanzen werden durch Myxomyceten ähnliche Erkrankungen hervorgerufen.<sup>5)</sup>

Die Parasiten aus der Gruppe der Myxomyceten sind schon seit längerer Zeit bekannt, auch ihre Biologie ist teilweise schon früher erforscht worden. So wußte man z. B., daß die Myxomyceten auf Licht sehr empfindlich reagieren, sie bewegen sich vom Licht weg (Hofmeister)<sup>6)</sup> und werden durch mäßige Lichtintensität getötet (Baranetzky,<sup>7)</sup> Lister<sup>8)</sup> u. a.). Durch Loheauszug werden die

<sup>1)</sup> Oversigt over de i 1891 indløbne Forespørgsler angaaende Sygdomme hos Kulturplanter, 1892, Kopenhagen. (S.-A. aus: Tidsskrift for Landökonomi.)

<sup>2)</sup> Club root of cabbage and its allies. (New-Jersey Agricult. Coll. Exper. Stat. Bullet., Dez. 1893.)

<sup>3)</sup> Cfr. Viala et Sauvageau: La Brunissure et la Maladie de Californie etc Montpellier 1892. 26 S. und 3 Tafeln.

<sup>4)</sup> M. W. Beyerinck: Over Gallen aan Cruciferen (Nederl. Kruitkundig Archief. 2. Ser., p. 164).

<sup>5)</sup> B. Franck: Ueber die Parasiten in den Wurzelanschwellungen der Papilionaceen (Botan. Zeitung, 1879). Cfr. auch: H. Möller: Ueber Plasmodiophora Alni (Bericht der Deutschen botan. Gesellsch., 1885).

<sup>6)</sup> Pflanzenzelle, 1867, p. 20.

<sup>7)</sup> Mém. de la Soc. des sc. natur. de Cherbourg, 1876, Bd. 19, p. 328.

<sup>8)</sup> Annals of Botany, 1888-89, Bd. III, p. 13.

**Plasmodien** zu einer positiv chemotaktischen Kriechbewegung veranlaßt (Stahl),<sup>1)</sup> auch durch Elektrizität werden die Parasiten zu einer Formveränderung gereizt (Klemm).<sup>2)</sup>

Auch die pulsierenden Vakuolen bei Plasmodien der Myxomyceten waren den Forschern schon seit längerer Zeit bekannt (de Bary,<sup>3)</sup> Cienkowski,<sup>4)</sup> Pfeffer<sup>5)</sup> u. a.).

Pfeffer<sup>6)</sup> konnte auch nachweisen, daß feste Körper, z. B. Indigo, den Körper des Parasiten passieren, ohne daß damit ein Weg für die diosmotische Aufnahme gelöster Substanzen geöffnet wird.

Die Plasmodiophora wurde auch schon früher mit Erkrankungen des Menschen, z. B. der Lues, in Verbindung gebracht (Lanceraux);<sup>7)</sup> auf die Analogie zwischen der Krebsgeschwulst und der Kohlhernie hatte schon Woronin<sup>8)</sup> hingewiesen, auch Behla<sup>9)</sup> glaubte, daß die Plasmodiophora brassicae in inniger Beziehung zur Krebsätiologie stehe.

Diese Beziehungen der Plasmodiophora brassicae zur Krebsbildung suchte nun Podwyssozki<sup>10)</sup> experimentell nachzuweisen.

Durch Impfungen mit Sporen dieses Pilzes in die Haut von Kaninchen wollte dieser Forscher nach 15—18 Tagen Geschwülste bis zu Walnußgröße hervorgerufen haben. Diese Geschwülste sind aber, nach Podwyssozki, mesodermalen Ursprungs, sie haben Aehnlichkeit mit großzelligen Sarkomen und entstehen durch starke Hypertrophie und Proliferation der fixen Bindegewebszellen. Podwyssozki nannte diese Geschwulst ein „parasitäres Myxomyceten-Peritheliom“. Im Innern dieser Geschwulst sitzen die Sporen von Plasmodiophora brassicae.

Der Parasit erzeugt eine Kernproliferation. Diese Geschwülste werden nun, nach Podwyssozki, deshalb nicht bösartig, weil eine genügende Phagocytose der Mesodermalzellen vorhanden wäre.

Krebstumoren sind also durch Impfungen mit Sporen der Plasmodiophora nicht erzeugt worden, auch Behla<sup>11)</sup> hielt diese experimentell erzeugten Geschwülste für Granulationsgeschwülste.

Trotzdem glaubten doch einige Forscher, daß die Plasmodiophora mit der Krebsätiologie in Beziehungen stände.

Jürgens<sup>12)</sup> z. B. hatte im Herzfleisch eines an Carcinom verstorbenen Menschen zwischen den Primitivfasern längliche Elemente gefunden mit einer dünnen Membran und angefüllt mit stark lichtbrechenden Körnern. Er hielt diese Gebilde für Myxomyceten. Genauere Beweise für seine Behauptung brachte Jürgens nicht.

<sup>1)</sup> Botan. Zeitung, 1884, p. 155.

<sup>2)</sup> Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1895, Bd. 28, p. 647.

<sup>3)</sup> Mycetozen, 1864, p. 41.

<sup>4)</sup> Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1863, Bd. III, p. 329.

<sup>5)</sup> Zur Kenntnis der Plasmahaut und der Vakuolen, 1890, p. 192, 219 etc.

<sup>6)</sup> Pflanzenphysiologie, 1897, Bd. I, p. 94.

<sup>7)</sup> Traité historique et pratique de la Syphilis, 2. Aufl., 1873.

<sup>8)</sup> Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik, 1878.

<sup>9)</sup> Zentralbl. f. Bakteriöl., 1898, Bd. XXIII, Nr. 21—24. (Cfr. auch l. c. S. 676.

<sup>10)</sup> ibidem 1900 (26. Januar). Cfr. auch R. H. Gaylord: Mycetozen im Carcinom, ihre Beziehungen zur Plasmodiophora brassicae und über durch Impfung mit menschlichem Material erzeugte carcinomatöse Neubildungen. [Verh. der Deutschen Naturforscher, 1902 (Karlsbad).]

<sup>11)</sup> l. c. S. 676.

<sup>12)</sup> Verh. der Berliner med. Gesellsch., 18. Juli 1900.

Dann glaubte v. Leyden<sup>1)</sup> die von ihm in Krebszellen gefundenen Zelleinschlüsse in Beziehungen zur Plasmodiophora brassicae bringen zu müssen.

Der Kern der ausgewachsenen Amöbe der Plasmodiophora brassicae, wie der eines jungen Parasiten, besteht aus einem intensiv gefärbten Kernpunkt und einer diesen Kernpunkt umgebenden hellen, ungefärbten Zone, die ihrerseits durch einen scharfen Rand von dem Plasma getrennt ist.

Die Gebilde glaubte nun v. Leyden in den Krebszellen als Zelleinschlüsse gefunden zu haben.

Bei 1000facher Vergrößerung sah v. Leyden ganz kleine, scharf gezeichnete, runde, bläschenartige Körperchen innerhalb der Krebszellen, in deren Mitte ein zentraler, lebhaft rot gefärbter Punkt stark hervortritt. v. Leyden verglich diese Gebilde mit einem „Vogelauge“ (Färbung nach Romanowsky!).

Die Gebilde unterscheiden sich, nach Leyden, von den Kernen durch die scharfe Zeichnung, den hellen, runden Hof, der sich nicht färbt, während der zentrale Punkt sehr lebhaft gefärbt ist. Die Gebilde sind ferner, im Gegensatz zum Kern, strukturlos. Leyden glaubte in diesen Gebilden die Plasmodiophora brassicae wiederzuerkennen.

Die Leyden'schen Parasitenbefunde stießen jedoch bald auf heftige Opposition.

Lubarsch,<sup>2)</sup> einer der eifrigsten Gegner der parasitären Krebstheorie, glaubte, daß es sich bei den Leyden'schen „Vogelaugen“ um zerfallene Leukocyten handle.

Das Zellprotoplasma ist zerklüftet, es bilden sich rundliche Lücken, in welchen noch erhaltenes, verdichtetes und sich daher stark färbendes Protoplasma liegt.

Durch diese Zerklüftung werden Parasiten vorgetäuscht.

Wie wir schon gelegentlich der Besprechung der anderen parasitären Theorien wiederholt hervorgehoben haben, glaubt Lubarsch ferner, daß es sich bei den Leyden'schen Parasiten um Verwechslungen mit den Zentralkörperchen, wie sie hauptsächlich in Riesenzellen vorkommen, oder auch um rote Blutkörperchen, welche von den beweglichen und mit phagocytärer Eigenschaft begabten Krebszellen aufgenommen und zerstückelt würden, oder um Sekretgranula, um welche herum sich helle Protoplasmahöfe bilden, handeln könnten.

Lubarsch hält die Leyden'schen Parasiten für identisch mit den von Kürsteiner<sup>3)</sup> in den Zellen von Papillomen gefundenen Einschlüssen.

Aschoff<sup>4)</sup> will durch Injektion von Spermatozoen in die Bauchhöhle bei Kaninchen Zelleinschlüsse beobachtet haben, die mit Leyden's „Vogelaugen“ vollkommen identisch wären.

Feinberg<sup>5)</sup> glaubt, daß es sich vielleicht um Kunstprodukte handle. Ähnlich gebaut ist, nach Feinberg, die Ganglienzelle, doch fehlt die scharfe Abgrenzung des Kerns von dem Plasma.

<sup>1)</sup> Veröffentl. des Komitees für Krebsforschung. II. Ergänz.-Bd. zum 1. Jahrb. Jena 1902. Cfr. auch Zeitschr. f. klin. Medizin, 1901, Bd. 43, Heft 1.

<sup>2)</sup> l. c. S. 664.

<sup>3)</sup> l. c. S. 623.

<sup>4)</sup> Cfr. Deutsche med. Wochenschr., 2. Juni 1904.

<sup>5)</sup> ibidem 1902, Nr. 3.

Bei der Kohlhernie kommen ferner massenhaft Sporenformen vor. Menschen sind diese jedoch noch nicht beobachtet worden. Berg ist daher der Ansicht, daß Leyden's Parasiten mit der *Plasmodiophora brassicae* nichts zu tun hätten.

Von einigen Autoren wurden die Leyden'schen Parasiten mit Plimmer'schen Körperchen identifiziert (cfr. S. 672).

In der Tat konnte auch Spiras<sup>1)</sup> durch Injektion von Kohle in Zelleinschlüsse beobachten, die den Plimmer'schen Körperchen außerordentlich ähnlich sahen.

Aber, wie wir schon erwähnt haben, konnte Spiras auch durch Injektion von Placentarzellen etc. dieselben Gebilde erzeugen.

Spiras hielt diese Gebilde für Verdauungsvakuolen, in denen meist der Leukocyten ein intensiv färbbarer Kern gelegen ist.

Auch Prowazek<sup>2)</sup> hält sowohl Leyden's Parasiten als auch Plimmer'schen Körperchen für Vakuolenausfällungen oder entartete Kernteile. Diese haben mit dem Kern der *Plasmodiophora* das Gemeinsame, daß sich der innere Teil des Kerns mit Eisenhämatoxylin schwarz färbt, während die umgebende Zone ungefärbt bleibt. Aber diese Reaktion ist durchaus nicht spezifisch, weder für die Krebszellen noch für die Kohlhernienzellen, da sie auch bei anderen biologisch entarteten Zellen auftritt.

Ein Beweis dafür, daß die *Plasmodiophora brassicae* in irgend einer Beziehung zur Krebsbildung stehe, hat also bisher nicht erbracht werden können.

Einer der eifrigsten Verfechter der pflanzenparasitären Theorie des Krebses ist R. Behla.<sup>3)</sup>

Nach diesem Autor muß es sich um einen Pilz handeln, der in freier Natur vorkommt, im Körper morphologisch sich anders verhält und auch in diesem Stadium schwer auf einen anderen Körper übertragbar ist.

Behla machte schon früher auf die Analogie zwischen Pflanzen- und Tierkrebs aufmerksam und war der Ansicht, daß Krebs überall häufig vorkommt, wo in der Nähe der Wohnungen Tümpel, Feuchtstellen und Gehölz vorhanden sind. Die Pflanzenparasiten, zu denen er auch die Myxamöben, Phyco- und Mycomyceten rechnet, sind im Körper nur in abgelösten Entwicklungsstadien vorhanden.

Die niederen Organismen haben einen großen Pleomorphismus. Die Myxamöben z. B. finden sich Stadien als Amöben, Plasmodien, Sprossformen etc.

Die Zwischenwirtsfrage spielt, nach Behla, in der Krebspathologie eine große Rolle; Insekten, Pflanzen etc., die derartige Parasiten bergen, müßten unschädlich gemacht werden.

Behla fütterte Kaninchen mit Blättern, welche mit Synchronisierungen besetzt waren und wollte dadurch eine Krankheit erzeugen, welche der Coccidiose (cfr. S. 605) außerordentlich ähnlich sei. Die Dauercysten dieser Pflanzenparasiten entließen cilienführende Larven, die in das Epithel eindringen, dort wachsen und eine konturierte Membran annehmen.

<sup>1)</sup> l. c. S. 675.

<sup>2)</sup> Oesterreich. botan. Zeitschr., 1902, Nr. 6. Cfr. auch Honda: Zur parasitären Genese des Carcinoms (Virchow's Archiv, Bd. 174, 1903, S. 96).

<sup>3)</sup> Die Carcinomliteratur. Berlin 1901. S. XX.



„Ich halte demnach,“ sagt er, „beim Krebs experimentell Beweis für erbracht, daß es ein Parasit ist, und es für ein Parasit ist. Der Krebserreger ist in dem Entwicklungsgang eine Chytridiacee — ein Pflanzenparasit!“

Behla hält die Körperchen im Krebs für Schwärmsporen und in Gruppen zusammenliegenden bedeuten Schwärmsporangien von Chytridiaceen. Alles, was dazwischen liegt, sind Wachstumszustände in die Zellen eingedrungenen Schwärmsporen.

Die Chytridiaceen stehen, nach Behla, an der Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich und haben Anklänge an die Protococcaceen und Myxomyceten. Die Chytridiaceen bilden, nach Behla, eine Unterabteilung der Phycomyceten!

Selten wohl ist eine parasitäre Theorie auf Grund eines absolut beweisenden Experiments mit mehr Emphase verfochten worden. Diese Chytridiaceentheorie von Behla.

Wir werden noch späterhin Gelegenheit haben, die Haltlosigkeit dieser Theorie nachzuweisen.

In dem Glauben, den richtigen Krebserreger entdeckt zu haben, liefert Behla auch zugleich ein Bild von der Art der Infektion und den Wirkungen dieses Parasiten auf den menschlichen Körper. Nach Behla gelangt der Parasit entweder durch die Haut, oder durch die Schleimhaut, oder durch den Darmtractus in die Blutbahn.

Die Spore dringt wie eine junge Coccidie in eine Epithelzelle ein und verursacht eine Vergrößerung des Kerns und eine asymmetrische Mitose. Der Parasit bewirkt einen Proliferationsreiz. Die Epithelzellen dringen ins Bindegewebe hinein, der Parasit wächst in der Zelle, es bilden sich größere und kleinere Kugeln, der Inhalt der Zelle, es bildet sich, zuweilen wird er radiär oder körnig, schließlich bildet er ein Sporangium, welches entweder in der Zelle selbst sich befindet, oder am Rande hervorragt, um dann zu platzen. Das sind dann die Körperchen“!

Nun beginnt der Prozeß wieder von neuem!

In Metastasen und in degenerierten Partien hat Behla allerdings diese Parasiten niemals finden können!

Unter den Chytridiaceen gibt es, nach Behla, auch solche, die den Inhalt der Nährzelle färben. Auf diese Weise entstehe der Pigmentkrebs, dessen Erklärung, wie wir gesehen haben, von jeher große Schwierigkeiten stieß.

Es wird z. B. durch das Synchronium Anemones die Zelle blau gefärbt.

Nun findet man aber diese Körperchen auch in gutartigen Geschwülsten — dafür, meint Behla, gibt es auch gutartige Chytridiaceen!

Das große Problem, das uns in früheren Abschnitten so häufig beschäftigt hat: „Weshalb beteiligt sich nicht das Nachbar-epithel an der Wucherung?“ glaubt Behla in sehr einfacher Weise gelöst zu haben. Nach seiner Ansicht produziert der Parasit ein Enzym. Der junge Parasit kann nur in die jungen, proliferierten Zellen eindringen!

„So ließe sich,“ sagt Behla (p. 34), „der Schleier über das Geheimnis des Krebsprozesses in überraschender Weise heben!“



So einfach nun, wie Behla glaubt, ist das Problem nicht zu lösen, von ihm auch nicht gelöst worden.

Auch Bra<sup>1)</sup> glaubte in einem Pflanzenparasiten — der *Nectria ditissima* — den Krebserreger gefunden zu haben. Bei Bäumen will Bra durch Impfungen mit Kulturen dieses Parasiten Krebs hervorgerufen haben. Angeblich sollen auch durch Nectriamin (aus *Nectria*-kulturen hergestellt) mit Erfolg Krebstumoren behandelt worden sein.

Auch der Hausschwamm (*Merulius lacrymans*) wird von Klug<sup>2)</sup> in indirekte Beziehungen zur Krebsentstehung gebracht. Nach einer Ueberschwemmung glaubte Klug ein häufiges Auftreten von Krebserkrankungen beobachtet zu haben, und da er im Magen von Krebskranken *Merulio*cyten fand, glaubte Klug, daß dieser Pilz vielleicht einer der mitwirkenden Faktoren bei der Krebserkrankung wäre.

Wie wir schon vorhin erwähnt haben, glaubte man eine Analogie zwischen den Pflanzentumoren und der Krebsgeschwulst gefunden zu haben.

Die Ansichten jedoch, ob es sich um identische Vorgänge handle, waren geteilt.

Metschnikoff<sup>3)</sup> z. B. hielt die Tumoren der Bäume (die Gallentumoren!) für einen identischen Vorgang mit der Infektion des Menschen, z. B. durch den *Echinococcus*.

Den Cancer der Bäume hielt er für vollständig identisch mit dem der Säugetiere.

Die Botaniker hingegen rechnen den Krebs der Bäume zu den nicht parasitären Erkrankungen.<sup>4)</sup>

Mit dem Namen Krebs werden, nach Behla,<sup>5)</sup> in der Botanik sehr verschiedene Wucherungen und Holzgewächse bezeichnet.

Solche Geschwülste werden bei Pflanzen nun nicht nur durch Parasiten, sondern auch durch Tiere und durch Frost hervorgerufen. Die vorhin erwähnte *Nectria ditissima*, die Behla für einen *Pyrenomyceten* ansieht, erzeugt einen Tumor bei Obstbäumen.

Aber diese Tumoren haben absolut nichts von der Struktur und dem Aufbau des Menschen- resp. Tierkrebses aufzuweisen.

Der Pflanzenkrebs ist, nach Behla, eine Holzwucherung, an der sich nicht bloß das Epithel, sondern auch die Rinde, das Cambium und noch mehrere Gewebsarten beteiligen.

Wie schon Hauser<sup>6)</sup> hervorgehoben hat, handelt es sich bei der Pflanzengeschwulst ausnahmslos um lokale Gewebswucherungen in der nächsten Umgebung der Parasiten; diese Wucherung findet innerhalb absolut feststehender Grenzen ihren typischen Abschluß, im Gegensatz zu der schrankenlosen Wucherung der Krebsgeschwulst.

Auch das Wachstum der Kohlhernie hört mit Abschluß der Entwicklung des Parasiten auf.<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Le Cancer et son parasite. Paris 1900. (Cfr. auch Allg. med. Zentral-Zeitung 1900, Nr. 96.)

<sup>2)</sup> Der Hausschwamm ein pathogener Parasit. Freiheits, Johannesburg (Böhmen) 1903.

<sup>3)</sup> Cfr. Revue générale des Sc. 30. Sept. 1892.

<sup>4)</sup> Cfr. Sorauer: Pflanzenkrankheiten, 2. Aufl., 1886, Bd. I, S. 399. Krebs der Olivenbäume beschrieb zum ersten Male im Jahre 1887 Savastano, der Pinien 1890 Vuillemin.)

<sup>5)</sup> L. c. S. 676.

<sup>6)</sup> Das Zylinderepithelcarcinom des Magen und Dickdarms. Jena 1890

<sup>7)</sup> Cfr. Nöbke: Arch. f. klin. Chirurgie, 1902, Bd. 67.

v. Tubeuf und besonders Lubarsch<sup>1)</sup> bestreiten jede Beziehung, sowohl der Plasmodiophora brassicae als auch des Hausschwammes und der anderen Pflanzenparasiten zur Krebsbildung beim Menschen.

Lubarsch stellte auch Untersuchungen über die sog. Knöllchenkrankheit der Leguminosen und über den Krebs der Buchen an, konnte aber absolut keine Analogie mit dem menschlichen Krebs finden.

So sind z. B. bei der Knöllchenkrankheit nur sehr wenig Mitosen zu beobachten. Es handelt sich mehr um lokale Hyperplasien.

v. Tubeuf sah direkte Riesenzellen, die eigentlich die Stelle der normalen Sporenkapsel einnehmen.

Myxomyceten bilden sonst Gehäuse, in denen sich die Sporen entwickeln.

Der Pilz lebt lange in friedlicher Gemeinschaft mit der Zelle, erst im letzten Stadium lebt er frei.

Auch die Anhänger der pflanzenparasitären Theorie des Krebses haben durch einwandfreie Beweise bisher also ihre Hypothese nicht behaupten können. Nach wie vor stehen wir vor einem ungelösten Problem.

### **Parasiten unbekannter Art oder nicht spezifischer Natur als Krebserreger.**

**van Nießen's Canceromyces; Nepveu's Theorie; Schüller's Parasitentheorie. Die Bekämpfung dieser Theorie durch Ribbert, Völcker u. a. Schüller's Verteidigung.**

Bisher hatten wir es im allgemeinen mit Parasiten zu tun, die die Forscher in eine der großen Gruppen der Protozoen oder Pflanzenparasiten hatten einreihen können.

Es wurden aber auch Parasiten als Krebserreger beschrieben, deren Gruppierung auf Schwierigkeiten stieß.

van Nießen<sup>2)</sup> beschrieb schon im Jahre 1894 einen Parasiten, den er aus dem Blute einer an Uteruscarcinom leidenden Patientin im sterilen Reagensglase sich hatte entwickeln sehen.

Es bildeten sich schwarzgrüne, runde Pilzrasen mit helleren, etwas erhabeneren Rändern vom Durchmesser einer Erbse.

Auf Diabetesurin war dieser Pilz gut kultivierbar. van Nießen zählte diesen Pilz zu der Klasse Dematium und Cladosporium Kerparum, und nannte ihn Cladosporium cancerogenes, oder Canceromyces.

Weitere Beweise für die Behauptung, daß es sich um den Krebserreger handle, brachte van Nießen nicht.

Diesen Pilz hat sonst weiter kein Forscher gesehen.

Andere Forscher wiederum glaubten, daß es sich nicht um einen spezifischen Parasiten handle, sondern, daß das Zusammenwirken mehrerer Parasiten die Krebsbildung herbeiführe.

Nepveu<sup>3)</sup> z. B. fand in Krebsgeschwülsten Sporen (kleine, durchscheinende Körperchen), welche in die Zellen eingedrungen waren, und den Kern zur Atrophie brachten. Es bildeten sich Sporoidzellen mit gefärbtem Kern in amöboiden Zellen; ferner fand Nepveu

<sup>1)</sup> Cfr. Verhandl. des Berliner Krebskomitees, 9. Januar 1902.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. die med. Wissensch., 1894, Nr. 21.

<sup>3)</sup> Parasites dans le cancer. Arch. de Méd. expér., 1894, Nr. 1.

Cystenzellen, gefensterte Zellen und Riesenbazillen, die dem *Amoeboidium parasiticum* Balbiani (cfr. S. 575 und S. 615) ähnlich waren.

Nepveu glaubt, daß Bazillen in Gemeinschaft mit Protozoen die Krebskrankheit hervorrufen können, daß es also einen einzigen spezifischen Krebserreger nicht gebe.

„Amibiens sporozoaires et bacteriens feraient du cancer une étiologie de nature parasitaire.“

Einen Parasiten als Krebserreger, der nicht zu den Protozoen, sondern zu einer großen Gruppe bisher unbekannter Organismen tierischer Art gehören sollte, glaubte M. Schüller<sup>1)</sup> entdeckt zu haben. Schüller meinte seinen Parasiten auf dieselbe Stufe wie etwa den bisher noch unbekannten Syphiliserreger stellen zu können.

Schüller bediente sich folgender Untersuchungsmethode:

Das zu untersuchende Material wurde sofort nach der Operation in einem sterilen Gefäß aufgehoben, mit sterilem Instrument wurde dann ein Stück aus der Mitte herausgeschnitten und dann in ein plattgedrücktes, sterilisiertes Glasfläschchen getan, mit sterilisiertem Stöpsel verschlossen, mit heißem Wachs verschmolzen und dann in die Bauchhöhle eines Kaninchens (als Brutofen!) gebracht. Nach acht Tagen war das Tumormaterial schwarz gefärbt, es war aber keine Fäulnis eingetreten.

Schüller hielt diesen Versuch schon für mißglückt. Er goß nun Alkohol auf die Geschwulstmasse. Dabei bildeten sich nun weiße Flocken in der von dem Tumor abgesonderten Flüssigkeit, und in dieser fand nun Schüller große, runde, oder ovale, auch mehr-eckige Kapseln mit goldgelbem Inhalt und mit einer helleren, stark lichtbrechenden, anscheinend von feinen Poren (Kanälchen!) durchsetzten Wand. Die Gebilde hatten ein wabenartiges Gefüge und lagen immer in größeren Haufen. 40—60 an Zahl, zusammen.

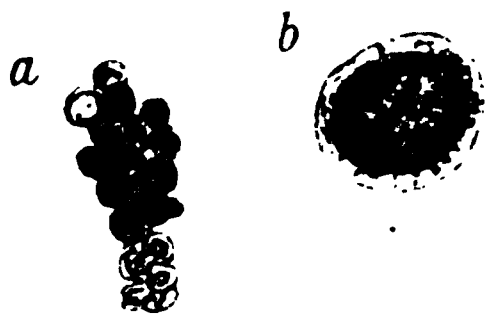


Fig. 49.

Aus Schüller: Die Parasiten des Krebses (Taf. I, Fig. 1). *a* große Kapseln. Vergr. 120, *b* Vergr. 900. Im Original bräunlich goldig gefärbt.

Statt des Tierkörpers kann man sich nun auch des Thermostaten als Brutofen bedienen. Jedenfalls darf das Untersuchungsmaterial niemals abkühlen, die Kolben müssen durch Korkverschluß (!) gut abgeschlossen sein und alle Hantierungen müssen mit der strengsten Asepsis ausgeführt werden! Nach Schüller stirbt der Parasit bei der geringsten Abkühlung ab, durch Fäulnisbakterien werden die Parasiten schnell abgetötet.

Charakteristisch ist, nach Schüller, ferner der eigentümliche Geruch der sterilen Kulturen, der jedoch bei Carcinomen anderer Art ist als wie bei Sarkomen.

Nach einem achttägigen Aufenthalt im Brutschrank konnte Schüller junge Organismen aus den Kulturen züchten.

Diese erscheinen bei durchfallendem Licht stark goldig glänzend mit doppelt konturierter Wand und mit einem Strahlensaum umgeben (morgensternartig!). Sie haben eine feine, radiäre Streifung und eine

<sup>1)</sup> Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. Jena 1901. 8°, 1 23 S. mit 3 Tafeln und 64 Abbild. im Text.

**3—4 fache gleichmäßige Furchung.** Diese Gebilde wachsen allmählich zu großen Kapseln an. Oft beobachtete Schüller auch eine **träge Zusammenziehung** der Gebilde. Die feinen Fäden dienen zur **Nahrungsaufnahme**.



Fig. 50.

Aus Schüller: Parasiten des Krebses. *a* und *b* junge Organismen.

Dann fand Schüller blasige, gashaltige, glänzend helle Kugeln, die er für leere Hüllen abgestorbener, junger Organismen hielt.

Die lebenden, jungen Organismen werden stark polarisiert und sind gegen Chemikalien, z. B. gegen Alkohol, sehr empfindlich. Kulturen auf Nährböden mißlingen.

Schüller konnte jedoch die alten Kulturen durch Zufügung von frischem Menschenblut lange lebend erhalten. Im hängenden Tropfen nehmen die jungen Organismen Blutfarbstoff auf, wachsen und vermehren sich.

Schüller wollte auch beobachtet haben, daß bei Zusatz von Epithelgewebe die Parasiten in die Zelle eindringen und sie zum Zerfall bringen.

Die jungen Parasiten haben ein eisenhaltiges Pigment (ausziehbar durch Ferrocyankali und Salzsäure).

Bei Sarkomen sind die jungen Parasiten grünlich hell, bei Carcinomen grünlich bräunlich. Beim Sarkom variieren die Parasiten in ihrer Größe ganz außerordentlich, beim Carcinom ist der Größenunterschied nicht so bedeutend.

Die Parasiten gehören weder zu den Protozoen noch zu den Blastomyceten, letztere wachsen auf Nährböden und vertragen niedrigere Temperaturen.

Man muß, nach Schüller, erst Kulturen anlegen und ungefärbt untersuchen.

Schüller untersuchte frische Zupfpräparate, die durch Alcohol absol. entwässert und mit Bergamottöl aufgehellte wurden. Dann sieht man gleich die großen, goldgelben Kapseln, auch die jungen Organismen werden bei Immers. 900 sichtbar.

Die Parasiten sitzen in einem feinen Maschenwerk, das von ihnen selber gebildet wird. Die Kapseln sind oft von anderen Zellen verdeckt (durch Behandlung mit Jodjodkali treten sie hervor). Die Parasiten sitzen in Gängen und Buchten. Die jungen Parasiten trifft man diffus ausgebreitet neben den großen Kapseln.

Die jungen Organismen liegen hauptsächlich peripher und sind in den Drüsen schon vor der Erkrankung vorhanden. Die Wucherung der Epithelzellen findet infolge des Reizes der jungen Parasiten statt, die in Konglomeraten in Buchten und Gängen sich anhäufen.

Der junge Parasit dehnt beim Wachsen die Zelle aus und drückt den Kern derselben platt. Auch die Nachbarzellen werden dadurch platt gedrückt und zerstört. Oder, die Zelle wird zur Tätigkeit angeregt, der Kern teilt sich, und der Parasit wird von mehreren Zellen eingeschlossen.

Schüller färbte das zu untersuchende Material mit Hämatoxylin-alaun in Verbindung mit Eosin, oder mit Thionin.

Die Art der Infektion findet, nach Schüller, auf folgende Weise statt:

Die Parasiten dringen von der freien Oberfläche in die Tiefe! Die jungen Organismen, mit Thionin gefärbt, erscheinen violett oder grün im blauen Gewebe und folgen den Saftbahnen, oder im Zickzack den feinen Spalten.

Man kann, nach Schüller, nachher noch die leeren Gänge verfolgen.

Die Doppelfärbung der Schnittpräparate fand nach folgender Methode statt:

Zunächst wurden die Präparate längere Zeit in Hämatoxylin-alaun gelegt, dann ausgewaschen, kurze Zeit mit Salzsäurespiritus behandelt, dann mit Eosin gefärbt, mit absolutem Alkohol entwässert, dann in Nylol aufgehellt und in Nylolbalsam eingebettet.

Bei dieser Färbung erscheint der Zellkern blau, das Zwischengewebe violett und die jungen Parasiten rot!

Aber Schüller fand auch noch andere Methoden für zweckdienlich, z. B. Färbung mit Hämatoxylin-alaun, mit Säurefuchsin (nach Pianese<sup>1)</sup>) oder mit Malachitgrün und Indigokarmin, oder auch mit Thionin und Oxalsäure nach Mallory.<sup>2)</sup>

Die Parasiten entziehen, nach Schüller, dem Blute den Eisenstoff, wodurch die Kachexie des erkrankten Individuums bedingt wird.

Oft sind die jungen Organismen mit einer kristallinen Inkrustation besetzt. Häufig gleicht ihre Form der eines Femur.

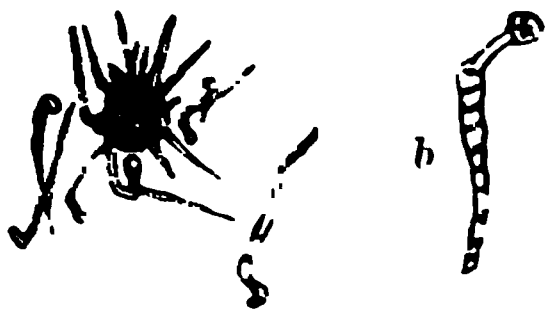


Fig. 51

Aus Schüller: Parasiten des Krebses. Dunkel-schwarzbraun pigmentierter junger Organismus besetzt mit kristall-nadelartigen Körpern. Vergr. 400.  
b) bei noch stärkerer Vergr. im Polarisationsmikroskop. Pericarcinom

Ob es sich hierbei um ein Ausscheidungsprodukt des Protoplasma handelt, läßt Schüller unentschieden. Neben den Parasiten fand Schüller noch ganz kleine, eckige, stark lichtbrechende, goldgelb glänzende Körnchen.

Die ersten Gewebsvorgänge der Carcinom- und Sarkomentwicklung gehen nun, nach Schüller, folgendermaßen vor sich:

Der Parasit übt auf die Zellen einen formativen Reiz aus. Es tritt eine Vermehrung der Chromatinsubstanz, eine Anschwellung des Protoplasma, eine Vergrößerung des Kerns und eine Kernteilung ein, ferner eine Vermehrung der Zellen.

Schüller glaubt hierbei denselben Prozeß annehmen zu müssen, wie beim befruchteten Ei.

Auf Querschnitten von Drüsenpräparaten konnte nun Schüller folgende Entwicklungsstadien beobachten:

a) normaler Drüsenschlauch.

b) Die Kerne sind größer, runder und enthalten mehr Chromatin. Das Lumen ist sichtbar.

- e) Der normale Bau ist verwischt, die großkernigen Zellen haben sich durch Teilung vermehrt und sind zum Teil aus dem Schlauch des Verbandes ausgetreten.



a

b

c

Fig. 52

**Aus Schüller (Parasiten des Krebses). Verschiedene Stadien der Carcinomentwicklung (Oberlippe) in nahe beieinander liegenden Drüsenschläuchen**

(Ein junger Parasit liegt in Fig. b oben links intracellulär, ein größerer unten rechts in der äußeren Hülle. In Fig. c liegen drei kleinste Parasiten zwischen den Zellen, ein größerer rechts unten.)

Die Parasiten leben von den Carcinomzellen, deren Entstehung sie veranlaßt haben. Beim Sarkom finden sich die Parasiten zahlreicher vor als beim Carcinom.

Auf das Bindegewebe wirkt der Parasit ebenfalls ein, indem er massenhafte Zellteilungen und Zellneubildungen hervorruft.

Die Parasiten wirken also auf die Gewebe anders ein als die Bakterien.

Schüller glaubte auch durch Tierversuche den Beweis dafür erbracht zu haben, daß der von ihm entdeckte Parasit der eigentliche Krebserreger wäre.

Bei Impfungen mit seinen Kulturen wollte Schüller beobachtet haben, daß die Parasiten stets auf spiralförmigen oder im Zickzack verlaufenden Gängen sich verbreiten. Allerdings konnte Schüller nur Gewebsektosen und stärkere entzündliche Reaktionen des Gewebes hervorrufen.

Schüller glaubte aber dies auf den Umstand zurückführen zu müssen, daß er Parasiten in größerer Zahl, als wie sie sonst in Carcinomen zu finden sind, in den Tierkörper hineinbrachte.

Nur in einem Falle wollte er bei Injektion von Kulturen in die Niere eines Tieres einen ausgesprochenen formativen Reiz auf die Epithelien beobachtet haben, die Epithelien verändern sich, werden breiter, der Kern schwillt an, die Chromatinsubstanz vermehrt sich und oft sieht man auch Mitosen. Die Epithelien lagern an zu kugeln und vereinigen sich zu größeren Herden, kurz man sieht ein histologisches Bild, wie es der ersten Entwicklung des Carcinoms beim Menschen entspricht.

Wie wir bereits an einer früheren Stelle erwähnt haben, wollte Schüller seinen Parasiten, wie die Feinzüge zu den Zellen, können, aus Bindegewebe Epithelien zu erzeugen. Es ist bei derartiger Experimente zu erwarten, daß man eine gewisse histologische Bindegewebs- und Epithel-Entwicklung erhält.

Wie bereits erwähnt, dringen die Parasiten, nach Schüller von außen in den Organismus ein und zwar durch Risse und websspalten zwischen den Epithelien der Oberhaut oder Schleimhaut.

Durch ein Trauma und durch eine gewisse anatomische Beschaffenheit der Epitheldecken (Lippe, Zunge, Mamma) wird den Parasiten das Eindringen erleichtert.

Organe mit vielen Einbuchtungen, wie z. B. die Portio, sind besonders für die Erkrankung disponiert.

Durch ein Trauma werden die Parasiten direkt in die Wunde gebracht, oder schon vorhandene Parasiten fangen an sich zu vermehren infolge der besseren Ernährung. Die Widerstandsfähigkeit der Gewebe ist stark herabgemindert.

Auch auf dem Wege der Blutbahn kann der Parasit in den Organismus eindringen, doch kann Schüller nähere Angaben, wie auf diesem Wege die Infektion vor sich geht, nicht machen.

Die Vererbung spielt in der Krebspathologie insofern eine Rolle, als die anatomische Beschaffenheit der Haut und Schleimhaut (rissige Stellen!) sich vererben und die Ansiedlung der Parasiten begünstigen kann.

Die Thiersch'sche Theorie<sup>1)</sup> — die Störung des histogenetischen Gleichgewichts — erklärt Schüller dahin, daß im Alter das Bindegewebe zäher und derber, die Oberhaut aber spröder wird. Deshalb entstehen im Alter hauptsächlich Carcinome, weil das Bindegewebe eine derbere Beschaffenheit hat und die Parasiten deshalb im Epithelgewebe zurückgehalten werden.

Die Vorschläge Schüller's zur Verhütung und Behandlung der Krebskrankheit werden wir an einer anderen Stelle erörtern.

Gegen die Schüller'sche Parasitentheorie erhob sich bald eine lebhaftige Opposition.

Ribbert<sup>2)</sup> hielt die Kapseln für Plasmazellen und Völcker für Korkzellen, die in das Immersionsöl durch den Korkstopfen gelangt wären.

Völcker hat sehr eingehend die Befunde Schüller's nach untersucht und kam zu dem Resultate, daß Schüller den Beweis für das Leben der Parasiten nicht erbracht hätte, und daß ihm die Erzeugung von Carcinomen mittelst Impfung mit seinen Kulturen nicht gelungen wäre.

Völcker untersuchte peinlich nach den Vorschriften Schüller's. Auch chemisch erwiesen sich die angeblichen Parasiten als Korkzellen (gegen Säuren sehr renitent, gelbe Färbung durch konzentrierte Kalilauge!). Ob die sog. Jugendformen Krebsparasiten wären, darüber erlaubte sich Völcker kein Urteil.

Auch Aschoff<sup>4)</sup> hielt die großen Kapseln für Korksteinzellen und die sog. jungen Organismen für kristallinische mit Blutfarbstoff verbundene Fettkörper.

Trotz aller dieser Einwände hielt Schüller<sup>5)</sup> an der Echtheit

<sup>1)</sup> Cfr. S. 231.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 27.

<sup>3)</sup> ibidem 1901, Nr. 30.

<sup>4)</sup> Verhandl. der med. Gesellsch. Göttingen, 5. Juni 1902.

<sup>5)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1901, 5. Sept. Zentralbl. f. Chirurgie, 1902, Nr. 8. Wiener klin. Rundschau, 1905, Nr. 39.



seiner Parasiten fest. Er gibt wohl zu, Korkstopfen bei seinen Untersuchungen gebraucht zu haben, doch sollen sie von guter Qualität gewesen sein.

Bei späteren Untersuchungen vermied Schüller in sorgfältigster Weise jeden Korken, und doch hätte er die großen Kapseln und das Maschenwerk gefunden. Die großen Kapseln betrachtete Schüller als Entwicklungsformen der Krebsparasiten, in ihnen entstehen die jungen Organismen — rundliche oder ovale Körperchen, die die eigentlichen Krebserreger sind.

In jüngster Zeit wollte Schüller<sup>1)</sup> mit Hilfe besonderer Färbemethoden kleinste, runde, blasen- oder scheibenartige und keulenförmige Gebilde mit typischer, höchst eigenartiger Anordnung der Chromatinsubstanz in den von ihm als Parasiten beschriebenen Gebilden nachgewiesen haben. Demgemäß folgert Schüller, daß diese Parasiten zu derjenigen Gruppe von Protozoen gehören, bei welchen typische Chromatinverteilung in den kleinsten, einfach gebauten Entwicklungsformen ein wesentliches Kriterium wäre.

Diese Chromatinkörper fanden sich nicht nur am Orte der ersten Erkrankung und der primären Geschwulstentstehung, sondern auch in den Drüsen und in den Metastasen anderer Organe.

Das Verhältnis der Parasiten zu der Metastasenbildung werden wir noch späterhin zu erörtern Gelegenheit haben.

Ueber die Schüller'schen Parasiten sind die Akten noch nicht geschlossen, doch ist die Zahl der Anhänger nur eine geringe.

Nur H. Mohr,<sup>2)</sup> der genau nach den Angaben Schüller's seine Untersuchungen anstellte, wollte die großen Kapseln und die jungen Organismen in Krebsgeschwülsten gefunden haben, aber weder Kulturen noch Impfungen führten zu einem positiven Resultat.

Allem Anscheine nach werden auch die Schüller'schen Parasiten ebenso wie die bisher erörterten Parasitenbefunde bald nur noch ein historisches Interesse haben.

### Ist der Krebs eine parasitäre Erkrankung?

**Unterschied zwischen einzelligen, tierischen Organismen und Gewebszellen (morphologisch und in bezug auf Färbungsfähigkeit). Kunstprodukte und Parasiten. Allgemeine Einteilung der Zelleinschlüsse. Allgemeiner Unterschied zwischen Coccidien und Zelleinschlüssen. Parasiten vorgetäuscht durch normal vorkommende Gebilde. Verwechslung von Parasiten mit Degenerationsprodukten der Zelle und des Kerns. Kernteilung, zweikernige Zellen, Centrosome, Chromatingebilde und Parasiten. Die Beziehungen der weißen und roten Blutkörperchen zur Krebszelle. Lycopodiumsporen als Zelleinschlüsse. Geschichte der Vakuolenbildung (Physaliden) in den Zellen und ihrer Beziehungen zu den Parasiten. Das Verhältnis der endogenen Zellbildung zu den intracellulären Einschlüssen. Die „Borrel'schen Körperchen“. Nachweis der parasitären Natur der Zelleinschlüsse bisher nicht erbracht. Forderungen für den Nach-**

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 37, Heft 4, 1904.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 47.



weis von Parasiten und für ihre ätiologischen Beziehungen zu Krebsbildung. Die Cellularpathologie und die parasitäre Theorie (schränkenloses Wachstum, unizentrisches Wachstum Petersen's Plattenverfahren). Die Beziehungen der Embryonaltheorien zu der parasitären Theorie. Die Entstehung bösartiger Tumoren aus gutartigen im Lichte der parasitären Theorie. Der Wucherungsreiz. Kahané's biologische Theorie. Die Metastasen, kleinzellige Infiltration, die multiplen primären Carcinome und der Gallertkrebs vom Gesichtspunkte der parasitären Theorie. Allgemeine Schlussbetrachtungen.

Wir haben schon bei Besprechung der einzelnen parasitären Theorien darauf hingewiesen, daß man sich bemühte, bei der Entscheidung der Frage, ob es sich bei den intracellulären Einschlüssen um parasitäre oder Zellgebilde handle, charakteristische Unterscheidungsmerkmale zwischen diesen beiden Gebilden zu finden. Wir haben in dem Abschnitte über die Zelle<sup>1)</sup> genauer berichtet über den komplizierten Bau der normalen Zelle, des Zellprotoplasmas und des Zellkerns.

Es besteht nun schon insofern ein großer Unterschied zwischen der Zelle und einem Protozoon, als erstere von ihren Geweben losgelöst in der Regel zugrunde geht, während der Parasit selbständig weiter lebt.

Feinberg,<sup>2)</sup> der sich, wie wir gesehen haben, eifrige Mühe gab, morphologische Unterschiede zwischen Gewebszellen und einzelligen Parasiten zu finden, legte in dieser Beziehung großen Wert auf den Unterschied der Struktur des Kerns bei Zellen und Parasiten.

Bei den Protozoen und den Hefezellen besteht der Kern aus einem kompakten Chromatinkörper (Kernpunkt, Karyosom, Chromatosphäre), ferner aus dem Kernsaft, der diese Körper umgibt. Niemals ist, nach Feinberg, eine dem Kerngerüst der Metazoenzellen (cfr. S. 414 ff.) vergleichbare Struktur, nie ein Nucleolus oder eine Nucleolarsubstanz vorhanden.

Als Ersatz für das Kerngerüst findet sich bei den Protozoen ein homogener Chromatinkörper. Aber diese Substanz ist nie eine Nucleolarsubstanz.

Man hat ferner die Membran als einen charakteristischen Bestandteil der Parasiten hingestellt. Aber Domergue<sup>3)</sup> behauptet, daß auch die Epithelzelle, der Kern und der Nucleolus sich ein-kapseln können.

Feinberg hatte dann eine helle, unfärbbare Zone, die die Kernkörperchen umgibt,<sup>4)</sup> als spezifisch für einzellige Parasiten angesehen; aber dieser helle Hof existiert nicht immer bei Parasiten. Bei den Amöben<sup>5)</sup> kommt jedoch, nach Nocht,<sup>6)</sup> dieser helle Hof nicht

<sup>1)</sup> Cfr. S. 590, 652, 659.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 411 ff.

<sup>3)</sup> l. c. S. 587. Cfr. auch S. 652.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 652.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 589.

<sup>7)</sup> Biol. Abteil. des Aerztlichen Vereins zu Hamburg, 11. Febr. 1902.

or, das Protoplasma setzt sich dicht an den Kern an. Auch Lymphocyten besitzen, nach Ehrlich, einen schmalen ungefärbten Hof. Ja, Janna hält diesen Hof sogar für ein artifizielles Produkt, welches besonders häufig bei Oberflächenepithel vorkäme.

Man glaubte dann durch verschiedene Färbemethoden eine Differenzierung zwischen Parasiten und Zellbestandteilen gefunden zu haben.<sup>1)</sup>

Schon Alberts<sup>2)</sup> hatte behauptet, durch Färbung mit Säurefuchsin und Nachfärbung mit Methylenblau die Hornschicht von den Parasiten unterscheiden zu können.

Ganz besonders glaubte Feinberg<sup>3)</sup> durch verschiedene Färbungsmethoden die Differenzierung zwischen Parasiten und Gewebszellen nachgewiesen zu haben.

Aber Nocht<sup>4)</sup> behauptet, daß auch bei einkernigen Leukocyten nach der Romanowsky'schen Färbemethode, deren sich Feinberg hauptsächlich bediente, der Kern sich rot färbt.

Wenn wir uns vergegenwärtigen, wie verschiedenartig färbbare Substanzen die Zelle und der Zellkern enthalten,<sup>5)</sup> dann werden wir uns auch nicht wundern dürfen, daß Autoren, die diese Verhältnisse nicht genau studiert haben, leicht diese Zellsubstanzen als fremdartige angesehen haben.

Fast jeder Autor benutzte zu seinen Untersuchungen eine eigene Färbemethode, die angeblich die Parasiten von den Zellbestandteilen differenzieren sollte.

Ja, Ohlmacher<sup>6)</sup> u. a. behaupten sogar, daß ein großer Teil der als Parasiten angesprochenen Gebilde direkt Artefakte wären, hervorgegangen aus Farbniederschlägen. Durch einen Reagenzversuch glaubte Ohlmacher diesen Beweis erbracht zu haben; denn Chromsäure, Jod und Pikrinsäure besitzen die Eigenschaft, Saffranin als mikroskopisch feine, aus zarten Nadeln bestehende Niederschläge auszufällen.

Um diesen Verwechslungen vorzubeugen, schlug man deshalb vor, die Präparate ungefärbt daraufhin zu untersuchen, ob sie Parasiten enthalten.<sup>7)</sup> Aber nur wenige Autoren, wie z. B. Sanfelice,<sup>8)</sup> brauchten diese Vorsicht; denn in ungefärbten Präparaten fand man eine parasitenähnlichen Gebilde. Daß man bei den Färbemethoden mit großer Vorsicht die gefärbten Gebilde beurteilen muß, ersieht man z. B. auch aus der Art, wie sich schleimig entartete Zellen färben.<sup>9)</sup>

Wie wir bereits wiederholt erwähnt haben, fanden sich Zellschlüsse, die man für Parasiten hielt, sowohl im Zelleib, als auch im Zellkern.

Steinhaus<sup>10)</sup> unterschied nun drei Gruppen von Einschlüssen: 1. homogene Körperchen; 2. Einschlüsse mit einem hellen Fleck, wenn ein stark gefärbtes Körnchen eingeschlossen ist, zentral oder

<sup>1)</sup> Cfr. S. 600, 630, 632, 637, 652 etc.

<sup>2)</sup> Deutsche Medizinal-Zeitung, 1890, Nr. 93.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 652.

<sup>4)</sup> l. c. S. 692.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 411, 412, 414, 415, 420, 630 etc.

The Journ. of the Americ. Association, 1893, Nr. 5.

Cfr. Jürgens: Deutsche Medizinal-Zeitung, 1900, S. 700.

Cfr. S. 665.

Cfr. S. 455.

Virchow's Archiv, Bd 126, 1891, S. 533.

exzentrisch gelegen; 3. homogene Einschlüsse mit sichelförmigen **oder** unregelmäßig geformten Chromatinkörperchen.

Die zweite Gruppe hat, nach Steinhaus, eine große Aehnlichkeit mit Coccidien, bei den anderen kann es sich um eine Einwanderung von Leukocyten, um Degenerationsprodukte, oder um wirkliche Parasiten handeln.

Wir haben nun schon früher die charakteristischen Eigenschaften der Coccidien geschildert,<sup>1)</sup> auch auf die Unterscheidung von dem sog. „Corps ronds“ aufmerksam gemacht.<sup>2)</sup>

Wie Nöggerath<sup>3)</sup> hervorhebt, leben die Coccidien teils in Zellen, teils frei. Der Kern der infizierten Zelle ist erhalten. Die Coccidien haben einen scharf hervortretenden, zentralen Kern mit blassem Kernplasma, was die Zelleinschlüsse nicht haben.

Charakteristisch ist ja auch für die Coccidien das Stadium der Einkapselung. Die peripheren Kügelchen rücken immer näher aneinander und fließen zu einem membranartigen Gebilde zusammen. Das Coccidium wird oval und hat in diesem Stadium eine Affinität für rote Anilinfarben. Die Kapsel färbt sich nicht. Das Coccidium hat eine napfförmige Form. Die Zelleinschlüsse in Krebsgeschwülsten sind verschwommener und haben nicht die scharfen und zierlichen Konturen der Coccidien, weil es sich bei den Zelleinschlüssen, nach Nöggerath, um zerpulverte Kerne handelt.

Im sporenbildenden Stadium färbt sich die Kapsel des Coccidiums mit Ehrlich's Hämatoxylin stahlblau. Die Sporen selbst haben das Aussehen von hellen, weißen, sphärischen Körperchen.

In einem anderen Stadium stoßen sich die Sporen ab, das Tier atrophiert in der Kapsel, und es bleibt nur die leere Kapsel übrig.

Von allen diesen Vorgängen ist bei den Zelleinschlüssen in Krebsgeschwülsten nichts zu beobachten.

Wer die Morphologie und die Biologie der Coccidien kennt, wird diese nicht so leicht mit anderen Gebilden verwechseln.

Dazu kommt, daß diese Parasiten eine konstante Form und eine konstante Zahl von Sporen haben, daß ihre Membran aus Chitin besteht und gegen Reagentien, selbst gegen Essigsäure, außerordentlich widerstandsfähig ist.<sup>4)</sup>

Von allen diesen Eigenschaften ist bei den Zelleinschlüssen nichts zu bemerken.

Bei den anderen als Parasiten beschriebenen Gebilden ist die Unterscheidung von Gewebszellen und ihren Zerfallsprodukten schon schwieriger. Findet sich doch in Geweben und in Zellen eine große Zahl von Gebilden, die nicht körperfremd sind, und leicht Parasiten vortäuschen können. Wir erinnern nur an die Leucinkugeln, an die Bizzozzer'schen Körperchen, an die Guttman'schen kleinen sphärischen, glänzenden Körperchen mit Eigenbewegung etc.

Wie wir wiederholt erwähnt haben, behauptete man, daß die als Parasiten, besonders als Sporozoen, beschriebenen Gebilde mit den degenerierten Zellen verwechselt worden wären. Mit dem Degenerationsprozeß der Krebszelle haben wir uns wiederholt und eingehend beschäftigt.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> C. r. S. 397 u.

<sup>2)</sup> C. r. S. 696.

<sup>3)</sup> L. c. S. 436.

<sup>4)</sup> C. r. nach Malassez: Arch. de Méd. expér., 1891, T. III, p. 1—32.

<sup>5)</sup> C. r. S. 188, 245, 300, 449, 454, 651 usw.

Vir haben bereits bei der Besprechung der einzelnen parasitären Zellen die Einwände der Autoren gegen die parasitäre Natur der Krebszellen angeführt.

Es handle sich, nach Ansicht dieser Forscher, um ein Degenerationsprodukt der Zelle. Veranlassung zu einer derartigen Verwechslung gibt, nach Domergue,<sup>1)</sup> der Umstand, daß bei der hyalinen oder degenerativen Degeneration der Krebszelle einzelne Zellen nur eine teilweise Degeneration erleiden,<sup>2)</sup> während andere vollständig die Form der Krebszellen behalten.

Wenn die Zelle sich eingekapselt hat — ein Vorgang, den Domergue auch für die Epithelzelle in Anspruch nimmt (cfr. S. 448)<sup>2)</sup> —, dann zieht sich das Protoplasma nicht gleichmäßig zusammen; durch Adhäsionen mit der Kapsel erhält das Protoplasma mehr ein faden- resp. strahlenförmiges Aussehen, so daß das Ganze amöbenartigen Eindruck macht.

Pianese<sup>3)</sup> glaubte auch, daß durch die Metamorphose des Zellsekrets Parasiten in der Zelle vorgetäuscht werden. Die Krebszelle sezerniert, nach Pianese, wie alle übrigen Epithelien,<sup>4)</sup> in abnormer Weise, auch das Sekretionsprodukt reagiert anders als normale.

Die seltsamsten Formen entstehen, nach Pianese, durch die Metamorphose des Zellsekrets und durch eine teilweise Degeneration des Zellprotoplasma, so daß man manche Figuren als Insektenlarven betrachten könnte.

Auch die Degenerationsprodukte des Kerns haben oft Veranlassung zu Verwechslungen mit Parasiten gegeben.

Wenn wir uns die mannigfachen Metamorphosen des Zellkerns und die Alterserscheinungen und Degenerationsvorgänge — und die eigenartige Affinität zu Farbstoffaufnahmen in diesem Zustande in Betracht nehmen, so bedächnis zurückrufen,<sup>5)</sup> dann wird man leicht begreifen, daß Verwechslungen mit körperfremden Gebilden vorkommen können.

So kann, nach Domergue,<sup>6)</sup> das Absterben des Kerns die verschiedenartigsten, Parasiten vortäuschende Formen annehmen. Der Kern zerfällt in viele runde Körperchen, verliert allmählich seine Struktur und bildet schließlich einen Haufen von hellen Kügelchen. Ein Fragment kann sich mit einer Kapsel umgeben, eine colloide Degeneration eingehen, der Sitz einer Hyperchromatie werden und trübbare Kügelchen vortäuschen. Auch Verklumpungen des Kernchromatins (cfr. S. 419) geben zu vielen Irrtümern Veranlassung. Es kann nun auch vorkommen, daß eine Zelle zwei Kerne enthält, von denen der eine abstirbt, und zu Verwechslungen mit Parasiten Veranlassung gibt, während der zweite Kern erhalten bleibt. Auch bei der Kernteilung — der Karyokinese<sup>7)</sup> — können Irrtümer entstehen, die Parasiten vortäuschen können. Dieser Prozeß wiederholt von den Gegnern der parasitären Theorie als Einwand geltend gemacht worden.

Bosc<sup>8)</sup> glaubte diesen Einwand dadurch zu entkräften, daß er behauptete, neben dem in Teilung begriffenen Kern noch Parasiten beobachtet zu haben.

<sup>1)</sup> l. c. S. 376.

<sup>2)</sup> Cfr. auch S. 458.

<sup>3)</sup> l. c. S. 451.

<sup>4)</sup> Cfr. auch S. 448.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 420 ff.

<sup>6)</sup> l. c. S. 376.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 415 ff.

<sup>8)</sup> Cfr. S. 646.



**krümlige** und etwas bräunliche Klümpchen neben dem Kern in **der** großen, blasig aufgetriebenen Zelle lagen. Eine Anzahl dieser **Zelleinschlüsse** färbte sich nach der Gram'schen Methode. **Ernst** nahm deshalb an, daß gelegentlich auch Verhornungsprozesse **Parasiten** vortäuschen können.

Bisher handelte es sich um Vorgänge, die der Zelle als **solcher** eigen sind, also um Zellbestandteile normaler oder veränderter Art, die zu Verwechslungen mit Parasiten **Veranlassung** geben können.

Es können aber auch andere Gebilde — aber nicht körperfremder **Art** — in derartig nahe Beziehungen zu der Krebszelle treten, daß **man** leicht den Eindruck gewinnt, als ob körperfremde **Organismen** in die Zelle eingedrungen wären.

Es handelt sich um die Beziehungen der weißen und roten **Blutkörperchen** zu der Krebszelle.

Die weißen Blutkörperchen haben von jeher eine große **Rolle** in der Krebspathologie gespielt. Wir verweisen in dieser **Beziehung** auf die Erörterungen in früheren Abschnitten.<sup>1)</sup> Wurden **doch** früher die Leukocyten für die Entstehung der Krebsgeschwülste **verantwortlich** gemacht und die Krebszellen für Leukocyten gehalten. **Wir** haben dann gesehen, welche Rolle den Leukocyten bei der sog. **kleinzelligen** Infiltration zugeschrieben wurde (cfr. S. 237, 506 etc.).

Man fand Leukocyten in Krebszellen und glaubte, daß sie zur **Ernährung** der Krebszelle dienen. Auch die Anhänger der parasitären **Theorie** leugnen durchaus nicht das Vorkommen von Leukocyten in **Krebszellen**, nur sind sie der Ansicht, daß die Leukocyten in die **Epithelzelle** eindringen, um die Parasiten zu fressen (cfr. S. 437 u. 637). Wir haben auch schon auf den Unterschied hingewiesen **zwischen** einem in die Epithelzelle eingedrungenen Leukocyten und **einem** Parasiten (cfr. S. 673).

Viele Autoren, besonders (Claessen<sup>2)</sup> und (Cornil,<sup>3)</sup> behaupteten nun, daß es sich bei den als Parasiten beschriebenen Gebilden **um** Leukocyten resp. um deren Derivate handle.

Bei einiger Aufmerksamkeit gelingt es wohl, einen Leukocyten **von** einem Parasiten zu unterscheiden, und es unterliegt gar keinem **Zweifel**, daß Leukocyten in Krebszellen oft für Parasiten angesehen **worden** sind (cfr. auch S. 675).

Auch die roten Blutkörperchen, die oft in Krebszellen **anzutreffen** sind, sollen, wie wir gesehen haben (cfr. S. 624), als **Parasiten** angesprochen worden sein.

Dieselbe Ansicht vertraten auch Hlava und Obrzut,<sup>4)</sup> und **Olt**<sup>5)</sup> will durch die Eisenreaktion direkt den Beweis erbracht **haben**, daß es sich um rote Blutkörperchen resp. um deren Derivate **handle**.

Aber, selbst angenommen, daß man echte Parasiten als Zell-**einschlüsse** findet, so ist mit diesem Befunde doch in keiner Weise **zugleich** der Beweis erbracht, daß diese Parasiten auch die Ursache **der** Geschwulstbildung sind.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 242, 253, 437 etc.

<sup>2)</sup> Ziegler's Beiträge, 1893, Bd. 14, S. 1.

<sup>3)</sup> Journ. de l'Anatomie, 1891.

<sup>4)</sup> Mitteilungen der czechischen Franz-Josef-Akademie d. Wissensch. Prag 1893.

<sup>5)</sup> Deutsche Tierärztliche Wochenschr., 1900, Nr. 22.



Wie nämlich Meser<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, gelingt es z. B. *Leptotheca* spodiensporen als Zelleinschlüsse in Krebszellen experimentell zu erzeugen, wenn man in die Haut eines ulcerierten Krebstumors *Leptotheca* einreibt. Es können also auf diese Weise alle möglichen Elemente von außen in den Tumor gelangen — also auch Sporozoen, Blastomyceten etc. — und als Zelleinschlüsse erscheinen, ohne daß diese Organismen mit der Entstehung der Geschwulst irgend etwas zu tun haben.

Zelleinschlüsse sind in Krebszellen, wie wir gesehen haben, schon seit Beginn der mikroskopischen Untersuchung der Krebsgeschwülste von den Forschern beobachtet worden.

Am auffälligsten jedoch war der Befund von Vakuolen in den Krebszellen.

Schon Virchow<sup>2)</sup> hat diese Vakuolenbildung zu erklären versucht, indem er annahm, daß diese Bildungen, die er als Physaliden bezeichnete, in Form einer hellen Blase von dem alten Zellkern ausgehen. Der körnige Zellinhalt wird zur Seite gedrängt.

Auch Sattler<sup>3)</sup> beobachtete in den Zellen des Zylindroms derartige Vakuoleneinschlüsse, die den Kern beiseite drängen und der Zelle die Form eines Siegelringes geben.

Virchow<sup>4)</sup> definierte späterhin diese Physaliden als Räume, welche durch eine von dem Parenchym der Zelle selbst differenzierte Wandsubstanz (Membran) abgeschlossen sind.

Sie stellen also eine Art Körperchen vor und verdanken ihre Entstehung nicht Flüssigkeiten, die von außen in die Zelle gelangt sind.

Man war nun lange im Zweifel, durch welche Prozesse diese Vakuolen in der Zelle hervorgerufen werden.

Kosinsky<sup>5)</sup> hielt die Vakuolen für ein Degenerationsprodukt der Zelle.

Pfitzner<sup>6)</sup> hingegen behauptete, daß bei der chemischen Degeneration des Kerns eine Vakuolenbildung auftritt, indem das Chromatin schwindet und ein Teil des Kerns sich in ein helles Bläschen umwandelt.

Cornil<sup>7)</sup> brachte die Vakuolenbildung in Beziehungen zur Karyokinese. Bei diesem Prozeß kann sich noch während der bestehenden Verbindung mit dem Mutterkern um das abgeschnittene Kernstück eine fädige Protoplasamasse ansammeln, die so hell erscheint, daß die Kerne in Vakuolen zu liegen scheinen.

Dann glaubte man, im Banne der parasitären Theorien, diese Vakuolen als Parasiten auffassen zu müssen, die von außen in die Zelle eingedrungen wären.

L. Pfeiffer<sup>8)</sup> hielt Virchow's Physaliden für identisch mit den von Malassez, Albarran und Fortes beschriebenen parasitären Gebilden. Diese Vakuolen sind keine Zellerzeugnisse, sondern entstehen, nach Pfeiffer, durch eine Zellinfektion, die an den Typus der Synchytrien erinnert. Virchow hätte deshalb den wahren

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 163, S. 111.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 272. Cfr. auch Virchow's Archiv, Bd. III, S. 197.

<sup>3)</sup> Cfr. S. 275.

<sup>4)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1891, Nr. 50.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. pathol. Anatomie, 1892, Bd. III.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 461.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 469. <sup>8)</sup> l. c. S. 682.

akter dieser Gebilde nicht erkannt, weil er die Präparate un-  
irbt untersucht hätte.

Wir haben nun allerdings gesehen, daß auch echte Para-  
n (Protozoen) Vakuolen haben, wir erinnern nur an die  
rungs- und kontraktile Vakuolen (cfr. S. 587) und an die  
erenden Vakuolen (cfr. S. 679)!

Sawtschenko,<sup>1)</sup> Feinberg<sup>2)</sup> und andere Anhänger der  
sitären Theorie erklärten diese Vakuolen direkt für parasitäre  
lde. Korotneff<sup>3)</sup> glaubte die Vakuolen, in denen die Parasiten  
n. als ein Produkt der letzteren ansehen zu müssen, während  
fer und Plimmer<sup>4)</sup> die Vakuolen als ein Produkt der  
len betrachteten, die sich durch einen Wall (die Vakuolen haben  
eine Membran!) gegen den eingedrungenen Parasiten zu schützen  
en.

Andere Anhänger der parasitären Theorie glaubten die Ent-  
ing der Vakuolen in der Zelle darauf zurückführen zu müssen,  
der Parasit aus der Zelle ausgefallen wäre, und daß ein Loch  
er Stelle seines Sitzes entstanden wäre.

Wir haben aber auch darauf hingewiesen, daß gegen die  
sitäre Auffassung der Vakuolen lebhafte Opposition erhoben  
le von Heukelom,<sup>5)</sup> Kürsteiner<sup>6)</sup> und Spirlas.<sup>7)</sup> der  
Vakuolen als Verdauungsvakuolen (verdaute Leukocyten!) be-  
nete.

Nach Ribbert<sup>8)</sup> stellen die Vakuolenbildungen insofern nichts  
nderes dar, als wir um die verschiedensten in das Protoplasma  
lagerten Körper solche Räume sich bilden sehen, und zwar  
bar als Produkte des Zellprotoplasma. Sie entstehen besonders  
in Riesenzellen, und zwar um Bestandteile verschiedener Fremd-  
er, um eingedrungene Leukocyten und auch um para-  
e Dinge, z. B. um Schimmelpilzsporen.

Sehr eingehend beschäftigte sich in jüngster Zeit Hanse mann<sup>9)</sup>  
der Entstehung dieser Vakuolen in den Krebszellen. Dieser  
cher hält die Vakuolenbildung für das Produkt eines hyalinen  
zesses in der Zelle. Es sammeln sich hyaline Tropfen in der  
neben dem Kern. Bei Vermehrung dieser Tropfen wird der  
an die Wand gedrückt. Der Wassergehalt dieser Tropfen ist  
chieden. Es können hydropische Bläschen in der Zelle  
ehen, die die Virchow'schen Physaliden repräsentieren. Auch  
iesen findet man nach Härtung und Färbung kleine, mit Eosin  
anderen Farbstoffen färbbare Körper, deren Größe von der  
se an fester Substanz abhängt.

Auf diese Weise entstehen die als parasitär angesprochenen Ge-  
e wie z. B. die Leyden'schen „Vogelaugen“<sup>10)</sup> etc.

Noch ein zweiter Vorgang in der Krebszelle, der seit langer Zeit  
a den Krebsforschern bekannt war, hat Veranlassung zu Ver-  
slungen mit parasitären Gebilden gegeben.

Die Einschachtelung und die endogene Zellbildung

<sup>1)</sup> Cfr. S. 635.      <sup>2)</sup> Cfr. S. 651.      <sup>3)</sup> Cfr. S. 639.      <sup>4)</sup> Cfr. S. 636.

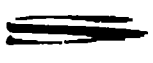

<sup>5)</sup> Cfr. S. 623.      <sup>6)</sup> Cfr. S. 623 ff.      <sup>7)</sup> Cfr. S. 675.



<sup>8)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1894, S. 340.






<sup>9)</sup> l. c. S. 446. Cfr. auch Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1 (p. 113).




<sup>10)</sup> Cfr. S. 680.

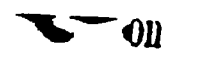



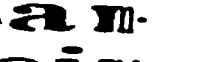

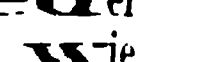
bei den Krebsgeschwülsten ist schon den ersten Forschern, die  ich des Mikroskops zur Untersuchung der Krebsgeschwülste bedien  en, aufgefallen.

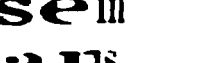
Schon Johannes Müller<sup>1)</sup> hat die Einschachtelung  von Zellen als einen der Krebsgeschwulst eigenartigen Vorgang beschrieben  en.


Dann hatte Virchow<sup>2)</sup> bereits in seinen ersten Arbeiten  auf den Vorgang der endogenen Zellbildung in Krebsgeschwüls  en aufmerksam gemacht und bis in die jüngste Zeit<sup>3)</sup> an dieser Ansicht  ht in bezug auf die intracellulären Einschlüsse in den Krebszellen  festgehalten. Beide Prozesse wurden für die intracellulären  Einschlüsse verantwortlich gemacht.


Auch die vorhin erwähnten Vakuolenbildungen in der Krebsze  lle glaubte Steudener<sup>4)</sup> z. B. auf eine Einschachtelung von Epithe  li  en zurückführen zu müssen. Eine Epithelzelle kann sich in eine andere hineinsenken und von ihr mehr oder weniger umschlossen werden.


Von Hansemann<sup>5)</sup> wurde die Ineinanderschachtelung  von Krebszellen, besonders bei Cancroiden, beobachtet.

Wir haben dann gesehen, daß eine große Zahl von Forschern  im Laufe der Zeit diesen Zelleinschlüssen ihre ganz besondere Aufmerksam  keit widmete.<sup>6)</sup> Meistenteils jedoch wurden diese Einschlüsse auf  eine endogene Zellbildung zurückgeführt, wenn auch hin und wieder schon vor der Zeit der parasitären Theorien einzelne Forscher, wie z. B. Langhans, die Möglichkeit, daß es sich um parasitäre  Gebilde handeln könne, nicht ausschlossen.

Auch pathologische Anatomen, wie z. B. Hansemann,<sup>7)</sup> gaben wohl die Möglichkeit zu, daß die Einschlüsse parasitären Ursprungs  sein könnten; aber über diese Wahrscheinlichkeit gingen sie nie hinaus.

Dann kam die Periode, in der man alle diese Einschlüsse  als Parasiten deutete.

Schon Steinhaus<sup>8)</sup> konnte bei den Pfeiffer'schen Parasiten den Nachweis erbringen, daß es sich um eingeschachtelte,  zum Teil in Degeneration befindliche Zellen handle.

Kiener,<sup>9)</sup> Cornil,<sup>10)</sup> Délepine,<sup>11)</sup> Galloway<sup>12)</sup> u. a. führten die beobachteten Zelleinschlüsse gleichfalls auf die  endogene Zellbildung zurück. Eine aus einem Kern degenerierte, endogene Zelle kann bei polynukleärer Zelle sehr leicht Parasiten vertäuschen.

Genauere Untersuchungen über das Verhältnis der endogenen Zellbildung zu den Zelleinschlüssen bei Krebsgeschwülsten stellte dann Keser<sup>13)</sup> an. Dieser Forscher kam auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen zu dem Resultate, daß die für Parasiten

<sup>1)</sup> Cfr. S. 131.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 147. Cfr. auch Virchow's Archiv, Bd. III, S. 197.

<sup>3)</sup> Cfr. Virchow's Archiv, Bd. 127.

<sup>4)</sup> Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. XIV, Nr. 15 Cfr. auch S. 244.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 447.

<sup>6)</sup> Cfr. S. 620.

<sup>7)</sup> Berliner klin. Wochenschr., 1894, Nr. 1.



<sup>8)</sup> Cfr. S. 585.

<sup>9)</sup> X. internat. med. Kongr., 1890.

<sup>10)</sup> Journ. de l'Anatomie, 1891.

<sup>11)</sup> Brit. med. Journ., 1892, vol. II, p. 674.

<sup>12)</sup> ibidem, 4. Febr. 1893.

<sup>13)</sup> Contribution à l'étude de l'épithéliome pavimenteux (Travail de l'Inst  tut pathol. de Genève, Paris 1894. Umfangreiche Arbeit mit Bibliographie und Taf  eln.

sehenen Gebilde in den Krebszellen das Produkt typischer Ent-  
 wicklung epithelialer Zellen darstellen. Er hat weder Sporen, noch  
 irgendwelche parasitenähnliche Gebilde gefunden. Der Kern bei der  
 regressiven Evolution in der eingeschlossenen Zelle ist mit  
 der einschließenden identisch.

Keser leugnet nicht die Aehnlichkeit dieser Gebilde mit Para-  
 siten, z. B. mit einer Coccidie.

Aber dieselben Gebilde fand Keser auch in der balano-  
 putialen Furche des Fötus!

Die von Ruffer beschriebenen Parasiten sah Müller<sup>1)</sup> als das  
 Endstadium der endogenen Zellbildung an, und Borrel<sup>2)</sup> führte die  
 Parasiten von Sjöbring und Soudakewitsch gleichfalls auf  
 denselben Vorgang zurück.

Borrel hat auch auf das Charakteristische der endogenen Zell-  
 teilung hingewiesen (cfr. S. 632).

Der Kern teilt sich auf mannigfache Art, das Protoplasma nicht.  
 Entwickeln sich aus diesen Teilprodukten selbständige Zellen, die  
 altern und degenerieren.

Das Protoplasma wandelt sich glasig um, der Kern wird amorph  
 dunkel gefärbt. Durch diesen Umstand ist eine Verwechslung  
 mit Parasiten leicht möglich.

Borrel<sup>3)</sup> selbst hat Gebilde gefunden, die den Parasiten von  
 Soudakewitsch außerordentlich ähnlich sahen, von der Größe  
 eines roten Blutkörperchens und oft in großer Zahl (bis 15!) im  
 Protoplasma liegend. Diese „Borrel'schen Körperchen“ fanden sich  
 hauptsächlich in Krebsgeschwülsten, die vom Rete Malpighi aus-  
 gingen. Trotzdem hielt Borrel diese Gebilde für ein „élément  
 primaire dégénéré“.

Auch Domergue<sup>4)</sup> ist der Ansicht, daß die endogene Zell-  
 teilung bei den intracellulären Einschlüssen eine große Rolle spiele.  
 Solange die Tochterzelle ihre Eigenschaft als Epi-  
 thelzelle behält, ist sie, nach Domergue, für die An-  
 gabe der Parasiten eine Zelle, sobald sie abstirbt  
 degeneriert, wird sie ein Parasit!

Fassen wir nun das Resultat unserer Erörterungen zusammen.  
 Kommen wir zu der Ueberzeugung, daß kein einziger Forscher den  
 zureichenden Beweis dafür erbracht hat, daß es sich bei den Zellein-  
 schlüssen um echte Parasiten handle.

„Unsere Kenntnisse von den parasitären Protozoen,“ sagt  
 Lein.<sup>5)</sup> „sind noch zu lückenhaft, um Vergleiche anstellen zu  
 können.“

Die ungeheure Literatur liegt fruchtlos da: denn der Zoologe  
 kann auf Grund der heutigen Kenntnisse keinen einzigen der ver-  
 gleichbaren Carcinomparasiten als Protozoen anerkennen. Alles, was  
 bisher abgebildet worden ist, erinnert mehr an Kunstprodukte  
 der histologischen Technik, als an Protozoen.“

<sup>1)</sup> Cfr. S. 638.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 632.

<sup>3)</sup> Arch. de Méd. expér., 1890, vol. II und: Évolution cellulaire et parasitaire  
 de l'épithéliome. Montpellier 1892.

<sup>4)</sup> l. c. S. 376.

<sup>5)</sup> l. c. S. 587.



Auch Petersen's Plattenverfahren<sup>1)</sup> zum Nachweis der Art des Wachstums der Krebsgeschwulst spricht gegen die parasitäre Theorie des Krebses.

Wir haben auch schon darauf hingewiesen,<sup>2)</sup> daß z. B. die Annahme, daß die Krebszelle selbst ein Parasit wäre, mit der Cellularpathologie nicht zu vereinen ist. Sind die Krebsknoten nur eine Anhäufung von Parasiten, dann wäre ja die Krebszelle kein Abkömmling der Epithelzellen und die Krebsknoten keine epitheliale Geschwülste! Aber die Lehre von der epithelialen Natur der Krebsgeschwülste steht bisher noch unerschüttert da — folglich kann also die Krebszelle selbst nicht der gesuchte Parasit sein.

Wie ist nun ferner die parasitäre Theorie mit den Embryonaltheorien, die immer noch von hervorragenden Vertretern der Krebsforscher verteidigt werden, in Einklang zu bringen?

Die Anhänger der parasitären Theorie suchen nun teilweise die Embryonaltheorien im parasitären Sinne zu deuten.

L. Pfeiffer<sup>3)</sup> z. B. macht darauf aufmerksam, daß die Eier der kranken Schmetterlinge bei der Pebrinekrankheit<sup>4)</sup> häufig mit den sog. Cornalia'schen Körperchen (den Sporen von Myxosporidien) besetzt sind. Auf dem Wege der Vererbung werden also, nach Pfeiffer, die Prädispositionsstellen des Sitzes schon embryonal infiziert.

Adamkiewicz, ein eifriger Anhänger der parasitären Theorie, hat, wie wir gesehen haben,<sup>5)</sup> aus verschiedenen Gründen die Cohnheim'sche Theorie als eine irrige bezeichnet, und Metschnikoff<sup>6)</sup> glaubte aus dem Umstande, daß man bei Invertebraten bisher noch keinen Epithelcancer beobachtet hätte, ein Gegengewicht gegen die Cohnheim'sche Theorie herleiten zu können.

Die Embryonaltheorien fanden bis in die neueste Zeit hinein Anhänger. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Untersuchungen Kelling's<sup>7)</sup> und anderer Forscher.

Die parasitäre Theorie ist sogar sehr schwierig für das Verständnis vieler Tumorbildungen, die, nach Ansicht fast aller Forscher, auf embryonale Verhältnisse zurückzuführen sind, wie es z. B. bei den Carcinomen in Dermoidcysten, des Ovariums, bei den Speicheldrüsen carcinomen, wo alle möglichen Gewebe durcheinander geworfen werden, bei den Adenomyomen etc.,<sup>8)</sup> der Fall ist, wo nur die embryonalen Keime wuchern, während die übrigen Zellen, die der Parasit doch auch berührt haben muß, sich passiv verhalten.

Mit Recht wirft Lubarsch<sup>9)</sup> die Frage auf, ob der Parasit

<sup>1)</sup> Cfr. S. 401.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 543, 584 etc.

<sup>3)</sup> l. c. S. 682.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 575 und 615.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 539.

<sup>6)</sup> Cfr. Brit. med. J., 1892, p. 1273; Revue génér. des Sciences, T. III, 1892, p. 629 und Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 158.

<sup>7)</sup> Cfr. S. 545.

<sup>8)</sup> Cfr. auch S. 369.

<sup>9)</sup> Cfr. Verhandl. des Berliner Krebskomitees vom 21. März 1902 und Enzyklopädi. Jahrb., 1904, S. 334.

nur eine Affinität zu den embryonal versprengten Keimen besitzt, aber nicht zu den gewöhnlichen Zellen.

Aber dies ist, nach Lubarsch, unwahrscheinlich; denn die embryonalen Keime sind durch eine Kapsel vom Gewebe geschieden, und der Parasit müßte z. B. bei den vom Urnierengang ausgehenden Geschwülsten erst durch die Nieren dringen, ehe er die Kapsel durchbohren kann.

Auch die beobachteten angeborenen Tumoren (cfr. S. 352) sprechen, nach Lubarsch, gegen die parasitäre Theorie.

Daß alle bisherigen Theorien — auch die parasitäre — nicht imstande sind zu erklären, 1. das Zusammentreten mehrerer Gewebe zu charakteristisch verschiedenen, mannigfaltigen Geschwulstbildungen, 2. die Entstehung der meisten gutartigen Tumoren, hat erst jüngst wieder Eugen Albrecht<sup>1)</sup> betont.

Aus einer vergleichenden Betrachtung einer Anzahl ausgereifter Geschwulstbildungen des Körpers, sowie solcher, welche mit normalen Organbildungen hochgradige Ähnlichkeit zeigen, und aus dem Nachweis, daß auch bei Carcinomen neben der Zellwucherung stets noch das Bestreben zu organartigen Bildungen erkennbar ist, zieht Albrecht, wie es schon vor ihm Schleich<sup>2)</sup> u. a. getan haben, den Schluß, daß alle Geschwülste auf Grund ihres Aufbaues als organoide Fehlbildungen zu betrachten seien, und daß sie sich sowohl untereinander, als auch gegenüber anderen Fehlbildungen nur nach der Art der zusammensetzenden Gewebsteile und nach der Art und den Produkten der Störung unterscheiden.

Einen anderen Einwand gegen die parasitäre Theorie erhob Baumgarten.<sup>3)</sup> Man müßte doch den Parasiten auch in gutartigen Geschwülsten, aus denen oft Carcinome hervorgehen, finden; aber dies wäre bisher nie beobachtet worden.

Diesen Einwand suchten die Anhänger der parasitären Theorie dadurch zu entkräften, daß sie, wie es z. B. Behla tat (cfr. S. 683), gutartige und bösartige Formen von Krebsparasiten annahmen.

Auch die histologischen Untersuchungen von Merkans<sup>4)</sup> der gesundes Drüsengewebe, sowie Adenome, Fibrome und Brustkrebs mikroskopisch genau untersuchte, und der zu dem Schluß kam, ähnlich wie Cohnheim,<sup>5)</sup> daß jede Geschwulst in erster Entwicklungsperiode klinisch gutartig ist, sprechen gegen die parasitäre Natur der Krebsentstehung. Erst später macht sich dann ein deutlicher Unterschied zwischen dem Neubildungs- und dem Muttergewebe bemerkbar, und erst in sehr späten Perioden kann man auf Grund des erfolgenden Zerfalls und der Metastasenbildung bösartige Neubildungen von gutartigen unterscheiden.

Nach Merkans werden alle Bemühungen, die parasitäre Herkunft des Krebses zu beweisen, erfolglos sein, weil solch ein langsamer und allmählicher Uebergang und Entwicklung bösartiger Neubildungen aus gutartigen gegen die Infektiosität des Krebses spricht.

<sup>1)</sup> Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. XX, Heft 1. Cfr. auch Verh. der deutschen pathol. Gesellschaft in Breslau, 18.—21. Sept. 1904. Cfr. auch Carcinom-literatur A. Sticker 1905, Nr. 10.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 439.

<sup>3)</sup> Cfr. Bencke's Uebersicht in Schmidt's Jahrb., 1892.

<sup>4)</sup> Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 66, Heft 1 und 2.

<sup>5)</sup> Cfr. S. 346.

Wir haben schon vorhin bemerkt, daß die parasitäre Theorie dem schrankenlosen Wachstum der Krebsgeschwülste schwer Einklang zu bringen ist. Hier stehen sich Cellularpathologie und parasitäre Theorie diametral gegenüber.

Man hat ja stets versucht, dieses charakteristische Wachstum zu erklären — man begnügte sich aber nur allgemein diese Wucherungsgkeit der Krebszellen auf einen „Proliferationsreiz“ zurückzuführen, von dem man aber nichts Genaueres wußte.<sup>1)</sup> Der einzige Autor, der die Entstehung dieses Reizes zu ergründen versuchte, ist Spude.<sup>2)</sup>

Als dann die Anschauungen über die parasitäre Natur des Krebses immer mehr in den Vordergrund traten, da war ja eine Erklärung für diesen Proliferationsreiz naheliegend.

Aber auch durch den Reiz, den die Parasiten auf die Zellen ausüben, läßt sich dieses schrankenlose Wuchern nicht erklären.

Kahane<sup>3)</sup> versuchte nun dies Problem — d. h. die Cellularpathologie mit der parasitären Hypothese in Einklang zu bringen — durch Aufstellung seiner biologischen Theorie zu lösen.

Wie wir schon erwähnt haben, fand Kahane in Krebsgeschwülsten Krebszellen und bewegliche Sporozoen,<sup>4)</sup> deren Lebenserscheinungen die vitalen Phänomene an den Geschwülsten selbst überdauern.

Kahane machte seine Untersuchungen am überlebenden Gewebe unter Benutzung von Reagentien, die es aber am Leben erhalten. Untersucht wurden die Geschwülste in Form von frischen Präparaten, ohne Härtung und Färbung!

Nach Kahane hätte der Irrtum der Krebsforscher darin bestanden, daß sie durchaus einen spezifischen Parasiten finden wollten. Das wäre aber nicht nötig, der Parasit kann und muß ubiquitär sein, da das Carcinom ja über die ganze Erde verbreitet ist.

Im Blute Krebskranker fand Kahane Degenerationserscheinungen der roten und weißen Blutkörperchen, ferner „paracytische Elemente“, die mit den Sporozoen identisch zu sein schienen.

Die Tumorzellen verdauen, nach Kahane, viel rote und weiße Blutkörperchen (Cytophagie).

Die Geschwulstzellen haben, nach Kahane, zwei hervorragende biologische Eigenschaften: 1. die Lymphotropie, 2. die regenerative Spannung.

Durch die erstere Eigenschaft, d. h. durch die Anziehung der Lymphkörperchen durch die Geschwulstzellen, wird der Tumor weich und bösartig. Es findet eine gesteigerte Ernährung und dadurch ein gesteigertes Wachstum der Zellen statt.

Die zweite Eigenschaft der Zellen — die schnelle Regenerationsfähigkeit — entwickelt sich besonders dort sehr lebhaft, wo ein Kampf ums Dasein stattfindet.

Schon ein geringer Reiz kann die Ursache einer Geschwulstbildung werden.

Eine Bedingung für die Entstehung der Carcinome wäre also.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 471.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 488.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol., 1895, Bd. 6, p. 673.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 668.



**Sinne** der parasitären Theorie zu deuten ist, stößt auf fast **unüberwindliche Schwierigkeiten**.

Wir haben wiederholt im Laufe dieser Abhandlung darauf **hingewiesen**, daß die Metastasen bei der Krebskrankheit **von** denen bei den Infektionskrankheiten wesentlich **verschieden** sind.<sup>1)</sup>

Der Tuberkelbacillus z. B. verursacht eine Wucherung des **Gewebes**, welches er infiziert hat; in den Metastasen **bei** der Krebserkrankung jedoch wuchert die vom **Primärherd** verschleppte Zelle weiter.

Daß dies in der Tat der Fall ist, ist durch viele einwandfreie **Untersuchungen** festgestellt worden.

Die anatomische Struktur der Metastasen ist mit **der** des Primärherdes stets identisch!<sup>2)</sup>

Würden Parasiten durch den Blut- oder Lymphstrom vom Primärherd in entferntere Organe verschleppt werden, dann müßten die Zellen des betroffenen Organs krebsig degenerieren. Metastasen in der Leber bei einem primären Magenkrebs müßten dann ja echte Leberzellenkrebsse sein, die Leberzellen müßten wuchern. Dies ist aber nie der Fall. Die Metastasen in der Leber haben denselben Bau wie die Primärgeschwulst des **Magens**, das Lebergewebe wird durch die wachsenden, verschleppten Zellen zurückgedrängt und komprimiert.

Bei sekundären Nabelkrebsen, von primären Magendarmkrebsen ausgehend, müßte man, wenn Parasiten im Spiele wären, **Plattenepithelcarcinome** finden, aber stets haben diese sekundären Krebse den Bau der Zylinderepithelcarcinome, wie es bei dem **Primärherd** der Fall ist.<sup>3)</sup>

Diese Tatsachen würden also unter allen Umständen eine **parasitäre Aetiologie** des Krebses ausschließen.

Nun meinten aber die Anhänger der parasitären Theorie, die **die** Tatsache, daß die vom Primärherde verschleppte Krebszelle weiter **wuchere**, nicht bestritten, daß diese verschleppten Zellen mit **Parasiten** des Primärherdes behaftet wären, welche die Zelle zur **Wucherung** weiter anregten, daß es sich also bei den Metastasen **um** eine Symbiose zwischen Zelle und Parasit handle.<sup>4)</sup>

Will doch Schüller, einer der eifrigsten Verfechter der **parasitären Aetiologie** des Krebses,<sup>5)</sup> direkt solche mit Parasiten beladene **Epithelzellen** in den Lymphdrüsen seiner mit Carcinomkulturen **infizierten** Tiere beobachtet haben. Deshalb kommt er zu der **Ueberzeugung**, daß bei der Metastasenbildung stets die beiden Faktoren — Zelle und Parasit — eine Rolle spielen.<sup>6)</sup>

Die Anatomen haben sich von jeher aus allen den **angeführten** Gründen gegen die parasitäre Aetiologie des Krebses **ausgesprochen**, nur Benda<sup>7)</sup> glaubte eine solche Symbiose des **Parasiten** mit der Zelle bei der Metastasenbildung nicht ausschließen **zu dürfen**.

<sup>1)</sup> Cfr. S. 511.

<sup>2)</sup> Cfr. S. 510.

<sup>3)</sup> Cfr. Le Quénu und Longuet (Revue de Chir., Bd. 16, 1896, p. 97). Cfr. auch den Abschnitt: Metaplasie und Metastase S. 510.

<sup>4)</sup> Cfr. S. 642.

<sup>5)</sup> l. c. S. 686.

<sup>6)</sup> Cfr. Wiener klin. Rundschau, 1905, Nr. 39.

<sup>7)</sup> Verhandl. des Berliner Krebskomitees, 9. Jan. 1902.



Eine solche Symbiose zwischen Zelle und Parasit ohne Schädigung der Zelle ist aber kaum denkbar!

Wie wir gesehen haben, töten Bazillen und Protozoen (z. B. Coccidien) die infizierte Zelle ab.<sup>1)</sup>

Einer solchen Symbiose widerspricht auch die häufig gemachte Beobachtung von der vollen Vitalität und Funktion der verschleppten Zellen in den Metastasen. Wir haben schon an einer anderen Stelle eine Reihe derartiger Beobachtungen mitgeteilt.<sup>2)</sup>

Noch eine andere klinische Beobachtung — nämlich das Auftreten von primären, multiplen Carcinomen bei demselben Individuum<sup>3)</sup> — spricht gegen die parasitäre Theorie des Krebses.

In jüngster Zeit hat Keding<sup>4)</sup> den Nachweis erbracht, daß auch bei generalisierter Carcinose, bei der also eine Ueberschwemmung des Blutes mit Parasiten angenommen werden müßte, überaus selten in mehreren Organen zugleich primäre Geschwülste vorkommen, und in den wenigen Fällen, in denen dies tatsächlich stattfindet, zeigt sich eine so vollkommene Uebereinstimmung zwischen Primärtumoren und Metastasen, daß die Abhängigkeit der letzteren von verschleppten Zellen und nicht etwa von übertragenen Parasiten mit voller Klarheit hervorgeht. Die Beobachtung von mehreren multiplen, primären Tumoren verschiedener Art bei demselben Individuum, von denen jeder seine eigenartigen Metastasen hat, ist gar nicht so selten.<sup>5)</sup>

Nicht unberechtigt ist daher Ziegler's<sup>6)</sup> Urteil, daß die Anhänger der parasitären Theorie der Geschwülste ersichtlich im Abnehmen begriffen sind, und es ist diese Erscheinung nicht nur durch den Mangel sicher nachgewiesener Geschwulstparasiten, sondern auch durch das ganze biologische Verhalten der Geschwülste gerechtfertigt, welches gegen die parasitäre Natur der wahren Geschwülste spricht.

Wenn wir noch kurz die Ansichten der hervorragendsten, praktischen Aerzte der Gegenwart, besonders der Chirurgen, in Betracht ziehen wollen, dann finden wir ebensoviel Anhänger als auch Gegner der parasitären Theorie des Krebses.

Billroth,<sup>7)</sup> Landerer, Gussenbauer, Marie<sup>8)</sup> u. a. stehen der parasitären Krestheorie nicht unsympathisch gegenüber.

Die Anatomen verhalten sich fast ohne Ausnahme der parasitären Theorie gegenüber ablehnend.

Zenker und Virchow<sup>9)</sup> warnten schon im Jahre 1888

<sup>1)</sup> Virch. S. 551, 574, 602, 605 etc.

<sup>2)</sup> Virch. S. 480-7.

<sup>3)</sup> Virch. S. 624-5.

<sup>4)</sup> Die Parasiten der Geschwulstentstehung im Vergleich zu den tatsächlichen Erkrankungen über multiple Tumoren. I-II. Greifswald 1903.

<sup>5)</sup> Virch. S. 179-180. H. Graewitz: Über multiple Primärtumoren. Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 179.

<sup>6)</sup> Virch. S. 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

<sup>7)</sup> Virch. S. 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

<sup>8)</sup> Virch. S. 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739

**der** Sucht junger Forscher, alles auf eine parasitäre Aetiologie **des** Krebses zurückzuführen. Es könnte sich nur um die gewagte **Annahme** einer Symbiose zwischen Gewebszellen und **Infektionskeimen** handeln!

Bis in die jüngste Zeit konnte sich Virchow<sup>1)</sup> mit der **parasitären** Krebstheorie nicht befreunden.

Auch Anton Brosch,<sup>2)</sup> der die Genese der Krebsbildung von **einer** neuen Seite — mit Hilfe der Statistik und der **Entwicklungsgeschichte** — zu erklären versuchte, stand der **parasitären** Theorie ablehnend gegenüber.

Von hervorragenden Chirurgen der Gegenwart zeigten sich als **Gegner** der parasitären Theorie besonders Esmarch und Hegar. Esmarch<sup>3)</sup> brachte die Genese der Carcinome mit der Lues **in** Verbindung.<sup>4)</sup>

Hegar<sup>5)</sup> hält die Zelle des Carcinoms für eine geschädigte **Gewebszelle**, deren Differenzierung eine Einbuße erlitten hat. Die Schädigung kann schon im embryonalen Leben oder auch **extrauterin** eintreten.

Für die Symbiose mit Parasiten oder für eine Befruchtung, **wodurch** die Zelle parasitisch wird und eine größere Selbständigkeit **gewinnt**, fehlen die Beweise.

Die Gewebszelle besitzt die immanente Fähigkeit, sich so zu **vermehr**en, wie dies zur Bildung einer bösartigen Geschwulst nötig ist.

Hingegen verteidigte Czerny<sup>6)</sup> bis in die jüngste Zeit hinein **die** Möglichkeit einer parasitären Ursache der Krebskrankheit. Czerny wendet sich besonders gegen Ziegler's Ansicht und hebt **eine** große Zahl von Faktoren hervor, die auf eine parasitäre Ursache **schließen** lassen.

Weshalb sind besonders die äußeren Teile zur **Krebserkrankung** disponiert? Weshalb siedelt sich der Krebs besonders gern **an** den Ostien an? Weshalb bleiben Lungen und Knochen immun? etc.

Alle diese Fragen haben wir bereits im Laufe dieser Abhandlung **in** Erwägung gezogen und das Für und Wider der parasitären Ursache **erörtert**.

Was wissen wir nun über die Aetiologie des Krebses?

Mit Faust könnte man sagen:

„Habe nun ach, Philosophie,

Juristerei und Medizin

Und leider! auch Theologie

Durchaus studiert mit heißem Bemühen.

Da steh' ich nun, ich armer Tor!

Und bin so klug, als wie zuvor!“

<sup>1)</sup> Cfr. Virchow's Archiv, Bd. 127, Heft 1.

<sup>2)</sup> Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwülste. Virchow's Archiv, Bd. 162, S. 32 ff. Wir kommen noch an einer anderen Stelle auf diese Hypothese zurück!

<sup>3)</sup> Cfr. 18. Kongr. der deutschen Ges. f. Chirurgie, April 1889. Cfr. auch die Theorie von Cruveilhier S. 107.

<sup>4)</sup> Wir haben diese Anschauung bereits erwähnt und kommen noch an einer anderen Stelle auf dieselbe zurück.

<sup>5)</sup> Hegar's Beitr. zur Geburtsh. und Gynäkol., Bd. III, Heft 5.

<sup>6)</sup> Bruns' Beitr. zur klin. Chirurgie, 1889, Bd. 25, S. 243. Warum dürfen wir die parasitäre Theorie für die bösartigen Geschwülste nicht aufgeben?

Dieses Dichterwort trifft leider auf die Bemühungen, das ätiologische Problem der Krebskrankheit zu lösen, auch heute noch zu. Und nicht ohne Grund konnte in jüngster Zeit der hervorragende Chirurg Kraske<sup>1)</sup> ausrufen: „Wir wissen nicht mehr als unsere Großväter von dem Krebs!“

Nun, ganz so schlimm steht es ja mit der Krebsforschung nicht! Anatomisch-histologisch-histogenetisch ist die Krebskrankheit, wie wir im Laufe dieser Abhandlung dargetan haben, genauer erforscht worden. Die Ergebnisse dieser Forschungen haben positive Tatsachen über den Bau, die histogenetische Entstehung etc. der Carcinome ergeben. — In der ätiologischen Forschung sind wir allerdings nicht weiter gekommen. Hier stehen wir noch vor einem ungelösten Rätsel!

Wenn auch alle unsere Erörterungen meistens nur negative Resultate in bezug auf die Aetiologie der Krebskrankheit ergeben haben, so glauben wir doch, daß auch dies für die spätere Krebsforschung nicht ganz unfruchtbar sein wird. Haben wir doch gezeigt, an welchen Klippen die ätiologische Krebsforschung gescheitert ist, vielleicht bleibt es einer späteren Generation vorbehalten, diese Klippen zu umschiffen und uns Klarheit in das anscheinend undurchdringliche Geheimnis der Krebskrankheit zu bringen.

Wenn eine von den vielen ätiologischen Theorien auch nur annähernd geeignet ist, das Rätsel zu lösen, so ist es die von den Krebsforschern, besonders von den pathologischen Anatomen, bisher wenig beachtete Cohnheim'sche Hypothese.

Ob und inwiefern auch Parasiten, die die Embryonalkeime Wucherung bringen, eine Rolle spielen, — diese Untersuchung müssen späteren Forschern vorbehalten bleiben.

Mit der Annahme dieser Theorie würde allerdings auch der Pessimismus in bezug auf die Therapie unzertrennlich sein. — Aber unsere Chirurgen stehen ja heute in bezug auf ihr technisches Können so hoch, daß sie vor keinem Eingriff mehr zurückschrecken! Solange wir nichts Genaueres über die ätiologische Entstehung der Carcinome wissen, wird die Behandlung der Krebskrankheit der Chirurgie überlassen bleiben müssen.

<sup>1)</sup> Naturforscherversammlung in Freiburg, März 1902.

### Druckfehler.

- S. 99 am Kopf lies: Bichat statt Bischat.
- S. 202 Zeile 26 von oben lies: Mayor statt Mayer.
- S. 338 letzte Zeile                    lies: Andry statt Andry.
- S. 366 Zeile 10 von unten
- S. 437 Zeile 11 von oben lies: Rollett statt Rollet.
- S. 532 Zeile 6 von unten lies: Duplay statt Duplaix.
- S. 630 Zeile 5 von unten lies: Kosinsky statt Kosnisky.

# Namenregister.

## A.

**Abernethy** 81. 84. 196.  
**Abesser** 355.  
**Abulcassim** 20.  
**Ackermann** 266. 290.  
**Adamkiewicz** 539. 550. 557. 584. 620. 703.  
**Adams** (Jos.) 78.  
**Adler** 572.  
**Actius** 9. 16.  
**Ahlfeld** 343. 352. 353. 375.  
**Aievoli** 671.  
**Albarran** 555. 570.  
**Albers** (J. F. H.) 189.  
**Albert** (Ed.) 324. 547.  
**Alberts** (J. E.) 294. 365. 397. 469. 479.  
     528. 534. 693.  
**Albrecht** 420.  
**Albrecht** (Engen) 704.  
**Alibert** 101. 113. 117. 169. 200. 374. 527.  
**Allen** (J.) 73.  
**Aligayer** 369.  
**Altmann** (Richard) 412. 463.  
**Altmann jr.** 304. 306. 421.  
**Almendo** (Johannes de Sancto) 29.  
**Almoral** (Gabriel) 101. 116. 118. 162. 338.  
**Alvama** 465.  
**Alviant** 533.  
**Alvico** (Francisco) 49.  
**Alvigenes** 9. 17. 18.  
**Alviloehus** 4.  
**Alvino** 195.  
**Alvius** 9.  
**Alvius** 388.  
**Alvius** 248.  
**Alvius** 280. 288. 460. 464. 516. 585.  
**Alvius** 293.  
**Alvius** 7.  
**Alvius** 357.  
**Alvius** 680. 690.  
     57.  
**Alvius** 556.

**Astruc** 59. 61. 178.  
**Audry** 338. 366.  
**Auerbach** (L.) 415. 438. 543. 663.  
**Auspitz** 394.  
**Avenzoar** 21.  
**Averroes** 21.  
**Avicenna** 20. 40.

## B.

**Babes** 367. 548.  
**Bachmann** 385.  
**Bacon** (von Verulam) 57.  
**Bärensprung** (v.) 148. 203. 356.  
**Bahrs** (O.) 196.  
**Baillie** 81.  
**Balbani** 575. 615.  
**Ballance** 364. 435. 549. 553. 663.  
**Bambecke** (van) 256. 294.  
**Banti** 668.  
**Baranetzky** 678.  
**Barbette** 71.  
**Bard** (L.) 325. 427. 443. 473. 492. 584.  
**Barfuth** 370.  
**Baron** 165.  
**Bary** (de) 679.  
**Bashford** 438.  
**Batemann** 276.  
**Baumann** (E. F. A.) 111.  
**Baumgarten** 294. 549. 704.  
**Bayle** 94. 107. 116. 176. 179. 269.  
**Bazin** 315.  
**Beard** (J.) 444.  
**Beclard** 128.  
**Becher** (J. A.) 404.  
**Beck** 302. 305. 324.  
**Bégin** (J. L.) 103. 172. 176. 177.  
**Behla** 523. 554. 590. 597. 676. 679. 681.  
     684. 704.  
**Beijerinck** (resp. Beyerinck) 593. 676.  
     678.

Belleli 555.  
 Belopolski 286. 334.  
 Benda 309. 365. 407. 561. 707.  
 Beneke (F. W.) 317.  
 Beneke (Rudolf) 320. 370. 373. 436. 438.  
 451. 485. 496. 500. 513. 518.  
 Bennett 203.  
 Bérard (Pierre) 118.  
 Berchermann 74.  
 Berengario (da Carpi) 27.  
 Berent 357.  
 Bergmann (v.) 288.  
 Bergmann 524.  
 Bernard (Léon) 555.  
 Bertapaglia 26.  
 Bertarelli 660.  
 Berthold 256. 422.  
 Bessel (Julius) 206.  
 Best 302.  
 Bibra 154. 187.  
 Bichat (Xaver) 89. 107. 159.  
 Bidder 207.  
 Bidloo 62.  
 Bierchen (Peter) 77. 522.  
 Biett 101. 527.  
 Bilharz 555.  
 Billroth 223. 234. 243. 253. 269. 273. 275.  
 277. 285. 317. 322. 325. 511. 527. 618.  
 708.  
 Binaghi 670.  
 Bindemann (H.) 397.  
 Birch-Hirschfeld 255. 394.  
 Bisiadecki (v.) 258.  
 Blanchard 572.  
 Bock (E.) 450.  
 Boegehold 374.  
 Boehme (M.) 285.  
 Boek 562.  
 Boerhaave 66. 80.  
 Boettcher (A.) 223.  
 Bohm 493.  
 Bohn 338. 353.  
 Boinet 530.  
 Bokai (v.) 339.  
 Boll 322. 329. 337.  
 Bollinger 554. 558.  
 Borgognoni 25.  
 Borrel 437. 465. 566. 624. 632. 636. 670.  
 672. 701.  
 Borrmann 305. 386. 406. 462.  
 Borst 299. 388. 402. 407. 444. 502.  
 Boström 285.  
 Bougard 316.  
 Boyer 93.  
 Bozzi 399.  
 Bra 534. 684.  
 Braun 305.  
 Braunschweig Hieronymus 30.  
 Breschet 98. 117. 128. 361.  
 Breuer 221.  
 Brieger 534.  
 Brigidi 283.  
 Broca Paul 118. 126. 164. 182. 209. 213.  
 215. 269. 290. 314. 323. 362. 504.  
 Bromann 636.  
 Brosch 404. 709.

Brouha 675.  
 Broussais (J. V.) 96. 242.  
 Brown (Robert) 125. 412.  
 Bruch (Carl) 143. 145. 148. 150. 154.  
 164. 167. 184. 185. 189. 202. 521.  
 Brücke 412.  
 Bruns 170.  
 Bucher 325.  
 Budd 522.  
 Büngner 493.  
 Buhl 193. 367.  
 Burchardt 638.  
 Burckhardt (L.) 370. 463. 486.  
 Burdet 319.  
 Burns (John) 81. 83. 116.  
 Busch 275.  
 Busse 660.  
 Bütschli 412. 473. 572. 577. 597.  
 Butlin 363.  
 Buzzi 562. 569.

## C.

Cabrol (Barthélemy) 43.  
 Calamida 660.  
 Capiaccio 36.  
 Cardanus 47. 50.  
 Carmalt 259. 445.  
 Carmichael 78. 537.  
 Carrière 324.  
 Carswell 116. 118. 151. 179. 188.  
 Castro (Roderigo de) 49.  
 Cato (M. P.) 6.  
 Cayol 94. 107. 116. 176. 179. 269.  
 Cazin 532. 662.  
 Celli 592.  
 Celsus (Aulus Cornelius) 7. 34.  
 Chambard 290. 500.  
 Chapuys (Claude) 44.  
 Chauliac (Guy de) 28. 29. 40.  
 Chiene 461.  
 Ciechanowski 451.  
 Cienkowski 679.  
 Clark 353.  
 Clarke 571.  
 Classen 251. 437.  
 Claessen 696. 697.  
 Clemm 523.  
 Clowes (William) 49.  
 Cohnheim (Julius) 238. 337. 372. 375.  
 380. 512. 539. 704.  
 Collard de Martigny 457.  
 Cooper (Astley) 87. 101. 108. 179. 180. 269.  
 Cordes 324.  
 Cornil 269. 290. 291. 299. 396. 420. 429.  
 430. 460. 464. 468. 500. 504. 515. 531.  
 634. 696. 697. 698. 700.  
 Corput (van) 320.  
 Corselli 668.  
 Corvisart (J. N.) 90.  
 Le Count 675.  
 Courmont 324.  
 Courty 149.  
 Coyne 269. 292. 504.  
 Cramer 449.

112.  
2. 435. 500.  
3.  
asi) 548.  
J.) 104. 106. 118. 129. 130.  
159. 167. 168. 171. 175. 179.  
189. 194. 195. 208. 315. 364.  
9. 116.  
353.  
38.  
56. 676. 709.  
Eimer 261. 562. 574. 610.  
Eiselsberg (v.) 422. 450. 485.  
Eisen (G.) 657.  
Ely 524.  
Eller (Johann Th) 75.  
Engelken 353.  
Engel (Josef) 151. 157. 163. 167.  
Ermengem (v.) 549.  
Ernst (Paul) 308. 368. 458. 459. 492. 517.  
696.  
Esmarch (v) 321. 709.  
Ettmüller 88.  
Ewald (Carl) 450.  
Exner (A.) 671. 674.

D.

F.

1.  
65. 569.  
ies) 93. 177.  
35.  
2. 354.  
5. 291.  
) 57.  
358.  
383. 598. 604. 609. 615. 644.  
701.  
256. 279.  
94. 199.  
arent) 172.  
532.  
i.) 93. 106. 116. 169. 527.  
354.  
E.  
307. 334. 369. 418. 466. 609.  
26. 227.  
693.  
al) 492.  
1.  
Fabre-Domergue 323. 376. 395. 396. 431.  
433. 457. 458. 484. 503. 505. 513. 517.  
535. 549. 566. 567. 571. 585. 597. 607.  
626. 630. 634. 637. 638. 643. 671. 672.  
692. 695. 701.  
Fabricius (ab Aquapendente) 36.  
Fabricius (Hildanus) 47.  
Fabry 567.  
Faget 74.  
Fallopio 34.  
Fearon (Henry) 96.  
Feinberg 388. 590. 592. 596. 609. 617.  
651. 657. 659. 662. 669. 680. 692. 699.  
Felix 578.  
Felsenthal 606.  
Fenwick 492. 555.  
Fernel (Jean) 39.  
Ferrus 89. 128. 361.  
Fetzer 255. 283.  
Fyens 50.  
Fick 306.  
Filbry 464.  
Fiocca 592.  
Firket 530.  
Fischer 370. 524.  
Fischer (Alfred) 413.  
Fischer (Bernhard) 460.  
Fischl 530.  
Flaischlen 493.  
Flemming 413. 415. 416. 466. 467.  
Florentinus (Nicolas) 25.  
Foa 629. 631. 633.  
Follin 147. 169.  
Foreest (Pieter von) 52.  
Forster (August) 149. 175. 184. 194. 201.  
205. 207. 213. 215. 273. 275. 282. 396.  
Fortes 556.  
Foulerton 335.  
Framboisière (Nicolas Abraham) 43.  
Franco (Pierre) 41.  
Francotte 530.  
Franck (Wilhelm) 661.  
Franke 369. 460.  
Fränkel (L.) 359. 360.  
Franqué (v) 369.  
Freire (Domingos) 548.  
Freitag (Johannes) 44.  
Frenkel (Moisé) 419.



omas) 98. 128	Klob 340. 367. Kloß 573. Klug 684. Knaak 471. Knoll (Ph 77. 220. 365. 578.
E. E.) 256. K.) 295. A.) 260. iedrich) 70. 78. 298.	544. Korotneff 565. 585. 615. 618. 632. 639. 699. Kosinsky 454. 630. 698. Kosmann 239. 360. Köster 338. Köster (Carl) 242. 273. 293. 621 Kotsavsky 413. Koubasoff 549. Kraske 357. 449. 710. Krauß 404. Kretz 308. Kromayer (E.) 478. 560. Krompecher (E) 312. 419. 484. Krönlein 354. Krückmann 404. Kruse 479. Kuhn 538. Kühn 338. Kühnemann 548. Külbs 368. Künstler 575. 604. Kurloff 644 Kürsteiner 623. 634. 680. 699 Kuß 233. Kuznitsky 561.
1 88 125 180. 457. 8. 213. 214. ) 80 beth) 306.	Krücke 308. Kromayer (E.) 478. 560. Krompecher (E) 312. 419. 484. Krönlein 354. Krückmann 404. Kruse 479. Kuhn 538. Kühn 338. Kühnemann 548. Külbs 368. Künstler 575. 604. Kurloff 644 Kürsteiner 623. 634. 680. 699 Kuß 233. Kuznitsky 561.
J.	L.
3. 567	Labbe 269. 292. 504. Laboulbène 291. Lack 423. Laënnec 84 91. 107 116 135. 178. 179. 200 <del>222. 233</del>
arias) 57 9. 404 6. 46. 0. 5 397. 398. 487. 560. 633. .1.	503. 679 <del>503. 679</del>
482 olf) 644. 679 ).	Landsberg 459. Lanfranchi 25. 27.
K.	44 64. 357. 527 6. 394. 451 621 653
705	Lapeyronie 58. Larrey 198. Lauenstein 657. Z.) 134 180. 208. 362.
i 442. 481 560. 566. 569.	Laveran Lebedow 366. Lebert (H.) 134. 149. 154. 155. 157. 159. 174 177 179 192. 197. 199. 200. 209 213 215. 227. 269. 338. 350. 411. 445 522. 621
6. 311 324. 368. 449 524.	
g) 371 432. 543 703	
00.	
4.	
86. 296. 334. 392 434. 442. 479. 502. 509.	
3.	
73.	
3.	



Lecomte 339.  
 Ledoux-Lebard 528. 554.  
 Lengemann 423.  
 Leonides von Alexandrien 14. 17.  
 Leontowitsch 255.  
 Leopold 342. 672. 674.  
 Lesur 286. 396.  
 Letulle 662.  
 Leuckart 572. 599. 605.  
 Leunis 658. 676.  
 Leuzinger 481.  
 Leyden (v.) 656. 670. 680.  
 Lieberkühn 656.  
 Liebermeister 240.  
 Liebert (W.) 395.  
 Liebreich 544.  
 Lieutaud (Josef) 62.  
 Limbeck (v.) 491.  
 Lindner 554. 588.  
 List 414.  
 Lister 678.  
 Litten 334. 407.  
 Lobstein (J. F.) 81. 99. 176. 179. 188.  
 Loeb 405.  
 Lokolowsky 282.  
 Longoburgo (Bruno da) 24.  
 Lorain 564.  
 Lortet 222.  
 Lotzbeck 241.  
 Louis (Antoine) 58.  
 Löwit 592.  
 Lubarsch 285. 305. 395. 397. 400. 407.  
 498. 500. 503. 608. 655. 672. 680. 685.  
 702. 703.  
 Ludwig (Chr. F.) 276.  
 Luecke 277. 305. 341. 449. 524.

**M.**

Maaß 337. 343. 348.  
 Maffucci 660. 668.  
 Maier (R.) 254. 273. 275. 278. 286. 434.  
 536.  
 Majocchi 548.  
 Malassez 366. 503. 570. 606.  
 Malpighi 57.  
 Malvoz 675.  
 Manasse 370.  
 Mandry 324.  
 Manfredi 256.  
 Mannaberg 642.  
 Mansuroff 565.  
 Marchand 306. 359. 360. 370. 444. 501.  
 Marie 708.  
 Marjolin 374.  
 Markwalder 385.  
 Marshall 433. 447. 462. 500. 503.  
 Martin 523.  
 Martin (E.) 356.  
 Maunoir 84. 115.  
 Maupas 420.  
 Maurer 303.  
 Maybaum 523.  
 Mayet 530.  
 Mayor 202. 227.

Meckel (v.) 116. 174. 271. 275.  
 Merkans 704.  
 Merkel (Fr.) 422.  
 Meser 698.  
 Metschnikoff 607. 632. 684. 703.  
 Metzner (R.) 413.  
 Meyer (Carl) 404.  
 Meyer (Erich) 494.  
 Meyer (Georg) 552.  
 Meyer (Hermann) 118.  
 Meyer (Robert) 366. 369.  
 Michaelis (L.) 533.  
 Michel 228.  
 Michele 559.  
 Michou 208. 212.  
 Miescher 419. 577.  
 Miethke 562. 569.  
 Mohl (v.) 412.  
 Mohr (H.) 691.  
 Mondeville (Henri de) 28.  
 Mondino 25.  
 Monro (Alexander) 79. 84. 447.  
 Montagnana 26.  
 Montgomery 396.  
 Moore (Charles) 364.  
 Morau 533.  
 Moreau 559.  
 Morgagni 62. 109. 116.  
 Morgan (Campbell de) 293. 316. 506.  
 Morpurgo 696.  
 Mulder 154. 189.  
 Mulert 298.  
 Müller 514. 609.  
 Müller (Johannes) 84. 86. 117. 126. —  
 145. 154. 155. 157. 159. 167. 172. —  
 177. 179. 180. 187. 188. 197. 317. —  
 454. 599. 700.  
 Müller (H.) 370.  
 Müller (Vitalis) 301. 481. 634. 638. —  
 701.  
 Müller (W.) 254. 255. 282. 434. 449.  
 Muns 353. 354.  
 Murray 438.  
 Muys 88. 125.

**N.**

Nasse 599.  
 Naunyn 238. 277. 283.  
 Nauwerck 303. 578.  
 Nawaschin 677.  
 Nedopil 547.  
 Neelsen 285. 293.  
 Nehr Korn 491.  
 Neiter 533. 537. 567. 599. 606.  
 Nélaton (Eugen) 198.  
 Nepveu 547. 549. 663. 685.  
 Neugebauer 458.  
 Neumann (E.) 222. 274. 307. 494.  
 Neumann (L. G.) 572.  
 Neumayer (Joh.) 660.  
 Nichols 672.  
 Nicolai (Friedrich Ernst) 76. 522.  
 Niebergall 526.  
 Nießen (van) 685.

- 36 546 568. 570. 606. 609.  
643. 663. 694. 696.  
674.  
398.  
ritz) 365. 608. 663.
- O.**  
655. 672. 674. 699.  
9.  
525.  
619. 683. 679.  
5. 222.  
Poincaré 314.  
Pollmann 301.  
Popper 248. 284.  
Pott (J. H.) 74.  
Pott (Percival) 87. 107. 178. 200. 324.  
Power (d'Arcy) 649.  
Prowazek 681.  
Puchelt 250.
3. 407.  
Wilhelm) 112. 113. 179. 188.
- P.**  
(F.) 247.  
200. 208. 209. 213. 215. 316.  
433. 563. 564.  
I.  
Aegina 19.  
).  
284. 394.  
33. 294. 334. 450.  
34.  
rt) 300.  
324. 333. 401. 405. 445. 500.  
563. 567. 569. 671. 674. 703.  
Louis) 34.  
23.  
rnard) 63. 88. 176. 314. 322.  
367. 379. 385.  
549.  
433. 545. 553. 560. 573. 598.  
609. 614. 619. 620. 627. 643.  
698. 703.  
600.  
432. 437. 461. 465. 698.
- Pherson 373.  
Pianese 351. 451. 457. 606. 637. 663. 669.  
695.  
Pick 558. 565.  
Pick (L.) 239. 302. 304.  
Pilliet 559.  
Pindikowski 289.  
Pirone 454.  
Pittres 575. 604.  
Platner (J. Z.) 75.  
Plenck 276.  
655. 672. 674. 699.  
9.  
525.  
619. 683. 679.  
5. 222.  
Poincaré 314.  
Pollmann 301.  
Popper 248. 284.  
Pott (J. H.) 74.  
Pott (Percival) 87. 107. 178. 200. 324.  
Power (d'Arcy) 649.  
Prowazek 681.  
Puchelt 250.
- Q.**  
Quenu 503.  
Quesnay 58.  
Quineke 473. 525.
- R.**  
Radestock 523.  
Radt 338.  
Rajewski 284.  
291. 419. 429. 430. 500. 504.  
Rappin 548.  
Raspail 126.  
Rathke 357.  
Baum 660. 663.  
Raymond 548.  
Reboul 355.  
Récamier 81. 104. 170. 361. 528.  
0.  
(r.) 235. 242. 299. 434. 516.  
Reichert 220. 331.  
Reimann (G.) 353.  
Remak (Robert) 147. 214. 220. 221. 225.  
256. 294. 330. 599.  
Retzius 558.  
Rhazes 19.  
Ribbert 299. 309. 356. 377. 386. 389. 397.  
422. 431. 432. 434. 442. 452. 478. 479.  
484. 495. 498. 500. 513. 516. 545. 553.  
566. 584. 624. 643. 650. 690. 696. 699.  
702.

Richeraud 176.  
 Ricker 356.  
 Richter (Aug. Gottl.) 110.  
 Ricord 209.  
 Riedel 449.  
 Rindfleisch 245. 278. 407.  
 Ritter (Carl) 302. 448. 451. 457. 484.  
 515.  
 Rivolta 554.  
 Robert 177. 211.  
 Robey 561.  
 Robin (Charles) 140. 154. 198. 207. 227.  
 271. 290. 292. 564.  
 Robinski 321.  
 Roehren 423.  
 Roeseler 324.  
 Rogerio 24.  
 Rokitansky 118. 151. 154. 156. 158. 163.  
 184. 190. 195. 202. 213. 215. 227. 282.  
 317. 319. 453. 458.  
 Rollett 253. 437.  
 Roncali 457. 688. 671.  
 Rosenthal 446. 549. 606. 673.  
 Roser 357.  
 Rosnisky 298.  
 Rostrup 678.  
 Roux 370.  
 Royer-Collard 126. 127. 443.  
 Rüder 338.  
 Ruff (Jacob) 52.  
 Ruffer 437. 565. 636. 699. 701.  
 Rufus von Ephesus 10.  
 Russel 661.  
 Rust (I. N.) 112. 537.  
 Rustizky 285.  
 Ruysch 296.  
 Ryff (Walter) 45.

## S.

Sachs 256. 264.  
 Saliceto (Wilhelm von) 25.  
 Samuel 349. 372.  
 Sandu-Milescu 500.  
 Sanfelice 660. 664. 670. 671. 672. 693.  
 Sängler 359.  
 Sappey 286. 514. 515.  
 Saporta 41.  
 Sata 302.  
 Sattler 604.  
 Sattler (Hubert) 274. 698.  
 Savory 317. 425. 432.  
 Sawtschenko 633. 635. 699.  
 Scarpa 86. 109. 228.  
 Sédillot 140.  
 Seelig (A.) 515.  
 Seifert 662.  
 Selberg 353.  
 Sennfleben 225.  
 Senger 549.  
 Sennert (Daniel) 46.  
 Serkowski 523.  
 Severinus 38. 109.  
 Seydel 370.  
 Shattock 364. 423. 435. 549. 553. 663.

Sibley 364.  
 Sick 264.  
 Sickley 193.  
 Siebold (v.) 572.  
 Siedlecki 602.  
 Siegenbeck van Heukelom 540. 623. 699. **624.**  
 Siegert (F.) 368. 490. 517.  
 Silcock 604.  
 Silligues 125.  
 Simon (J.) 177. 434.  
 Simond (P. L.) 602.  
 Sims 81.  
 Sirleo 660. 668.  
 Sjöbring 621. 625. 631. 639. 655. 674.  
 Skarpe 81.  
 Skrzyszka 334.  
 Snow (Herbert) 502.  
 Sokoleff 368. 491.  
 Soldau 356.  
 Solon (Martin) 117.  
 Sonsino 555.  
 Soranus 10.  
 Soudakewitsch 631. 639. 653.  
 Späth 240. 250.  
 Spencer-Wells 552.  
 Spirlas 675. 681. 699.  
 Spude 307. 488. 705.  
 Ssobolew 305.  
 Suçruta 4.  
 Sudhoff (Karl) 283. 305. 324.  
 Sutton (Bland) 604.  
 Swieten (Gerhard van) 77. 95.  
 Sydenham (Thomas) 67.  
 Sylvius de la Boe 68.

## Sch.

Schaffer 288.  
 Schäffer (O.) 369.  
 Schaudinn 591. 602. 609. 656.  
 Scheffer 338.  
 Schenck 658. 677.  
 Schenk von Grafenberg 46.  
 Scherer 279.  
 Scheuerlen 547.  
 Scheven 370.  
 Schill 547.  
 Schimmelbusch 324. 326. 544.  
 Schleich (C. L.) 439. 704.  
 Schleicher (W.) 415.  
 Schleiden 125.  
 Schmalz 116.  
 Schmaus 395.  
 Schmidt (M. B.) 447. 449. 450. 459. **460.**  
 485. 512. 518.  
 Schmorl 450.  
 Schneider (Aimé) 574. 577. 599. 611.  
 Schneider (Robert) 415. 459.  
 Schöbl 286.  
 Schöning 338.  
 Scholz 338.  
 Schopf 530.  
 Schottelius 294. 306.  
 Schottlaender 418.

76.  
194.  
) 660.  
d. Kolk 172. 186. 223. 334.  
.) 593. 602. 620.  
286. 398. 460.  
z) 117. 165. 182. 195. 198.

3.  
500. 686. 707.  
E.) 245.  
) 231. 412.  
85. 287.  
(Martin) 72. 78. 522.  
f) 466. 550. 624.  
) 459.  
i. 145.  
3. 414.  
294.

## St.

Ernst) 69. 72.  
394.  
2. 585. 608. 631. 663. 693. 700.  
) 670.  
4. 249. 272. 274. 700.  
m) 653.  
256.  
658.  
284. 432. 445. 507.  
436. 437. 465. 480. 585. 630.

## T.

n) 40.  
i.  
47.  
lieb) 76.  
5. 632.  
215. 227. 253. 273. 304. 322.  
384. 392. 394. 441. 514.  
6.  
631.  
6.  
59.  
59. 566. 568.  
662.  
85.  
las) 48. 522.

## U.

Uhle 277. 282.  
Unna 354. 393. 414. 455. 477. 491. 560.  
563. 565. 567. 569. 643. 693.  
Unverricht 525.  
d'Urso 419.

## V.

Vajda 249. 274.  
Valentin 131.  
Valleriola 71.  
Valsalva 62. 63.  
Vedeler 635.  
Veit 360.  
Velpeau 118. 144. 149. 162. 166. 169. 173.  
178. 182. 193. 195. 197. 208. 209. 211.  
213. 269. 364.  
Verneuil 214. 315. 549.  
Vesal 32.  
Vidius 33.  
Viering 506.  
Vierth 517.  
Vigo (Giovanni da) 26.  
Vincent 565. 570.  
Vincentiis 305.  
Virchow 104. 118. 134. 142. 147. 149. 151.  
152. 154. 157. 160. 171. 181. 185. 194.  
195. 199. 204. 209. 219. 239. 242. 248.  
253. 264. 272. 273. 276. 282. 283. 285.  
286. 296. 314. 336. 340. 345. 349. 372.  
389. 391. 403. 415. 443. 453. 490. 497.  
500. 506. 513. 516. 528. 551. 555. 557.  
559. 569. 599. 621. 625. 698. 700. 709.  
Vogel (Julius) 142. 150. 154. 155. 160. 162.  
170. 171. 172. 173. 180. 189. 197.  
Vogt 343.  
Völcker 690.  
Volkmann (Richard v.) 187. 198. 244. 248.  
272. 284. 324. 358.  
Volkmann (Rudolf) 298. 356. 506.  
Voß 198.

## W.

Wagner (E.) 194. 206. 247. 270. 273. 278.  
282. 321.  
Wagner (Hans) 619.  
Waldeyer 17. 237. 255. 261. 274. 277. 293.  
294. 296. 301. 326. 329. 339. 384. 385.  
390. 417. 441. 453. 458. 460. 506. 515.  
Walker 636.  
Walshe 153. 157.  
Walter (M.) 326.  
Walther (Franz v.) 101. 112. 113.  
Wardrop (James) 83. 115. 116. 128.  
Waring 511.  
Warren 362.  
Wasielewski (v.) 599. 603. 604. 613.  
Wattmann (Josef) 111. 205.  
Weber 491.  
Weber (C. H.) 126.  
Weber (E. H.) 185. 228.

Weber (O.) 222. 232. 248. 307. 527.  
Wegner 423.  
Wehr 532.  
Wedl 198.  
Weigert 334. 432. 507.  
Weil 284. 525.  
Weismann 473. 474. 482. 578.  
Weiß (B.) 357.  
Wenzel (C.) 111. 115.  
Whistling (C. G.) 78.  
White (C. Powell) 320. 561.  
Wickham 564. 568. 570. 641.  
Wiggers 167.  
Willan 81.  
Wilms 310. 376. 444. 495.  
Winckel 375.  
Winiwarter (v.) 322. 324. 337.  
Winter 322. 525.  
Wlaiew 669.  
Wolfberg 284.  
Wölfler 449.  
Woodhead 320.

Woodward 292.  
Woronin 676. 679.  
Würz 189.

## Y.

Young 84.

## Z.

Zacutus (Lusitanus) 47. 49. 169. 522.  
Zahn 306. 342. 372. 395. 397. 398.  
Zaubitzer 590. 593. 626.  
Zenker (Conrad) 511.  
Zenker (Fr. Albert) 708.  
Ziegler (E.) 239. 295. 395. 448. 560. 708.  
Zieler 288. 565. 567.  
Zimmermann 414.  
Zimmermann (J. H. v.) 82. 86. 115.  
Zuppinger 338.  
Zürn 605. 607.

# Sachregister.

Im allgemeinen sind deutsche Bezeichnungen bevorzugt worden. Allgemeines siehe unter Krebs. Für den Krebs bestimmter Organe siehe unter letzteren. Wichtige Symptome, einst und jetzt gebräuchliche Medikationen usw. haben eigene Stichworte erhalten.

## A.

- Aberratio loci 181.
- temporis 181.
- Abführmittel bei Krebs 13. 14. 21. 50. 69. 71. 72.
- Abschnürungen, fötale, Geschwulstentwicklung aus 377.
- Abweichung, quantitative 181.
- chromatin 414. 630.
- chromatische Fadenfigur 416.
- Chseldrüsen, Krebsmetastasen in den 8. 9. 43. 196. 514.
- entfernung bei Mammakrebs 38. 48. 58. 60. 65.
- idophilie 655.
- ne molluscum 557.
- tinomycosis 554.
- leno-carcinom 458.
- chondrom 312.
- lenoid 274.
- lenoides Gewebe, Parasiten im 552.
- lenoma endotheliale 304. 311.
- gelatinosum 346.
- malignum 271. 348. 368. 386. 448. 505. 509.
- lenome 180. 241. 267. 269. 294. 341. 380. 428. 429. 430. 502. 503. 504.
- als Vorstadium von Krebs 380. 390. 442.
- glanduläre 431.
- Metastasenbildung der 380.
- präexistierende 387.
- Unterschied gegen Drüsenepitheliome 505.
- Adeno-miom 501. 703.
- -sarkom 312.
- Aderlässe bei Krebs 13. 21. 26. 71. 97.
- Adventitiazellen, Wucherung der 276.
- Aegypten, altes, Krebslehre im 3.
- Aetzmittel bei Krebs 14. 18. 20. 24. 25. 26. 28. 29. 31. 32. 35. 36. 41. 43. 44. 45. 46. 49. 50. 51. 52. 60. 316.
- Aggregatkugeln 158.
- Akanthom 354.
- Akkommodation, histologische 496. 497.
- Albarransche Mikroorganismen 571.
- Albuminatverarbeitung, mangelhafte, Krebs durch 320.
- Alkali sulphureum als Krebsmittel 69.
- Alkohol als Krebsmittel 74.
- Alloplasie 498.
- Alteration regressiva des Cancroids 209.
- Altruismus der Zellen 474. 475. 535.
- Alveolar-epithel, Umwandlung in Zylinder-epithel 490.
- -krebs s. unter Carcinoma.
- breiartiger 188.
- Alveolenbildung im Krebs 132. 151. 175. 204. 205. 206. 246.
- Amas granuleux 141.
- Amitose 415. 417. 466. 507.
- Amoeba cachexica 641.
- Coli 617.
- Amöben als Krankheitserreger 593. 640. 655. 656. 657. 681. 695.
- in Körperflüssigkeiten 657.
- -form des Rhopulocephalus 640.
- Ernährung der 591. 643.
- Kulturen von 593. 626.
- Struktur der 589.
- Wirkungsweise der 618. 642.
- Amoebina (Amöben) 589.
- Amoeboidium parasiticum Balbiani 641. 686.
- Amöbosporidienschläuche 577.
- Amöbosporidion 577. 579. 583. 584. 585. 586. 612. 627.
- Amösporidion, Infektionsstadien durch 581.



**Indegewebs-lehre**, Bichat's 88.  
 — **-proliferation** bei Krebsentstehung 380. 508.  
 — **-schrumpfung** als Krebsursache 338. 339. 508.  
 — **-schwäche**, Rolle bei Geschwulstbildung 346. 348.  
 — **-theorie**, Virchow's 219. 225. 228. 248. 253. 269. 279. 292. 312. 403. 689.  
 — **und Epithelialwucherung** bei Krebs 387. 389. 391. 394. 397. 398. 401. 402.  
 — — **Grenzlinie** zwischen 252. 280. 402.  
 — **-wucherung** als Abwehrmaßregel des Krebses 393. 395.  
 — — **als Krebsvorstadium** 383. 387. 390. 393. 396. 651.  
 — — **als Proliferationsprozeß** 253.  
 — — **indurative** 241.  
 — — **interlobuläre (einleitende)** 237. 238. 390.  
 — — **periacinöse** 237. 238. 390.  
 — **-zellen**, Entstehung aus Epithelzellen 499.  
 — — **aus Intercellularsubstanz** 506.  
 — — **parasitäre Einschlüsse** in 583. 618. 650. 689.  
 — — **Ueberführung** in den Etat embryonnaire 432.  
 — — **Umwandlung** in Epithelzellen 287. 391. 490. 500. 501.  
 — — **Verschleppung** aus dem Primärkrebs 513.  
**Binde-hautkrebs** 255. 256. 524.  
 — **-substanzgeschwülste** 502.  
**Bioblasten** 412. 463. 630.  
**Biologische Theorie** 705.  
**Black Measles** 678.  
**Blasen** im Gallertkrebs 191. 192.  
 — **-krebs** 48. 171. 184. 185. 205. 210. 238. 389. 514.  
 — **-mole** 360.  
 — **-sarkom** 370.  
 — **-tiere** als Krebserreger 556. 557.  
**Blastem** 123. 127. 133. 136. 154. 155. 157. 159. 160. 161. 162. 163. 180. 191. 192. 198. 219. 220. 227. 251. 280. 290. 314. 317. 370. 507.  
 — **Arten** des 165. 168.  
 — **entstehung** aus Blutplasma 165.  
 — **Exhalation** des 165.  
 — **Exsudation** des 174.  
 — **Faserzerfall** des 176.  
**Blastoma** 503.  
**Blastomatose** 486.  
**Blastomyceten** 658. 669. 671. 673.  
 — **s. auch Hefepilze**.  
 — **Antikörper** durch 664.  
 — **Degenerationszustände** der 665.  
 — **im Gewebe** und in Kulturen 666.  
 — **pathogene Wirkung** der 660. 661. 662. 664. 665. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674.  
 — **-theorie** 657. 668. 670. 672. 673. 675.  
 — **und Gewebszellen**, Wechselwirkungen 668.

**Blastomyceten**, Vermehrung der 665.  
**Blastose** 435.  
**Blattern**, schwarze, des Weinstocks 678.  
**Bloodpoison** 316.  
**Blumenkohlgewächs** 185. 186. 195. 267.  
**Blut** als Krebskeimstätte 166. 169. 250.  
 — **bei Krebs** 162. 163. 165. 166. 705.  
 — **-dyskrasie** 163. 164.  
 — **-gefäße** s. auch Gefäße.  
 — — **als Krebsausbreitungsweg** 513. 514. 516. 518. 690.  
 — **-gefäßdegeneration**, Produkt der 309.  
 — **-gefäßektasie** im Krebsbeginn 286.  
 — **-gefäßendothelien**, Geschwülste der 303.  
 — **-gefäße**, Entstehung im Krebs 174. 175.  
 — — **thrombosierte** bei Krebs 249. 250.  
 — — **und Krebswachstum** 175. 248. 249. 251.  
 — **-harnen** bei Blasenkrebs 185.  
 — **-körperchen** s. auch Leukocyten.  
 — — **Degeneration** bei Krebs 705.  
 — — **Eindringen** in Krebszellen 245. 697.  
 — **-krebs** 116. 117. 165. 179. 183. 513.  
 — **Krebselemente** im 118. 233. 239.  
 — **Krebsparasiten** im 650. 683. 685.  
 — **Krebskranker**, Agglutinationsreaktion im 550.  
 — — **Präcipitine** gegen fremdes Eiweiß im 546.  
 — **melancholisches**, als Krebsursache 24. 37.  
 — **paracytische Elemente** im 705. 706.  
 — **-parasiten** 617.  
 — **parasitentötende Eigenschaften** des 618.  
 — **-proportionsstörung**, krankhafte Konstitution durch 318.  
 — **-rinnenbildung** im Krebs 176.  
 — **-schwamm** s. Fungus haematodes.  
 — **-stillung** bei Krebsoperationen 15. 32. 37. 48.  
 — **Subinflammation** des 117.  
 — **-theorie** 118.  
**Bourgeons charnus** 101.  
**Brandnarben**, Krebsentstehung aus 373.  
**Bronchialdrüsenkrebs** 490.  
**Brunissure** 678.  
**Brust** s. auch Mamma.  
 — **-fell**, Krebs des 247.  
 — **-muskelfernung** bei Mammakrebs 44. 58. 65. 73.  
 — **-warzeneinziehung** bei Mammakrebs 14. 105.  
**Brut-elemente** 191.  
 — **-kerne** 146.  
 — **-räume**, konzentrische Schichtbildung um 148. 149.  
 — — **Virchow's** 133. 145. 147. 154. 204.  
**Byzantinische Periode** 16.

## C.

**Cancer** s. auch Carcinoma.  
 — **und Carcinom** s. auch Krebs.  
 — **und Carcinoma** als Bezeichnung 5. 6. 7. 12. 26. 40. 41. 42. 50. 73. 93. 99. 107.



- verruqueux 189.
- vesicularis 196.
- -mycos 665.
- Cancrinomoeba macrogloma** 657.
- Cancroid** 135, 137, 143, 179, 182, 185, 188, 199, 204, 207, 221, 222, 223, 226, 227, 232, 242, 261, 271, 290, 291, 349, 374, 404, 607, 700.
- s. auch Pseudocancer und Epithelioma.
- Arten des 203, 204, 212.
- Ausbreitungswege des 203.
- Ausgangspunkt des 336.
- der Haut 201.
- Cancroide dermique (diffuse)** 214.
- Cancroid, Druckverhältnisse im** 336.
- Entstehung des 332, 333, 335.
- Generalisation des 209, 213.
- Cancroide glandulaire (folliculaire)** 214.
- Cancroid, Malignität des** 209, 213, 221.
- mit hyaliner Degeneration 242.
- Cancroide papillaire** 214.
- Cancroidperlen** 205, 242.
- -saft 203.
- trockenes 282.
- Unterschiede gegen Carcinom 205, 206, 208, 246.
- Verkalkung und Verknöcherung des 282.
- -zapfen 242, 259, 260.
- -zellen, Ursprung der 223.
- Cancroin** 542, 543, 544.
- Capillitium der Myxomyceten** 596.
- Carcinoma adenomatousum simplex** 442.
- alveolare 128, 130, 131, 146, 179, 188, 192, 193, 199, 224, 241, 279, 371, 392, 393, 401.
- alveolare gelatinosum 263, 274.
- areolaceum 266.
- aschothum 116.
- plexiforme 208.
- reticulare s. fasciculatum 84, 128, 129, 132, 133, 140, 153, 179, 183, 184, 204, 279, 393, 401, 454.
- sarcomatodes endotheliale 204.
- sarcomatosum 240, 278.
- simplex 128, 131, 183, 265, 509.
- telangiectaticum 181, 184, 278.
- villosum s. papillare 286.
- Carcinome fungoide** 99.
- haematode 99.
- Carcinomes dermiques ou tubulés** 504.
- glandulaires 504.
- Carcinose, generalisierte** 708.
- Caries ossium als Krebsbezeichnung** 7
- Carisches Medikament** 5.
- Caro supererescens** 41.
- Carotisdrüse, Endotheliom der** 306.
- Cassiadekokt** 4.
- Causticum Helleborus** 50.
- Cauterium actuale und potentiale** 20, 22
- III
- Cellules cancéreuses** } s. Krebszellen.
- (Cellulae canerosae)** }
- Cellules cancéreuses caduques** 149.
- concentriques s. unter Zellen.
- dyskeratosiques 568.
- en raquette s. Körperchen, geschwänzte
- excavées 141.
- fusiformes 141.
- mères s. Mutterzellen.
- Centaurea** 52.
- Centrosome** 421, 467, 481, 636, 670, 675, 694
- Ceratum magistrale gegen Krebs** 27.
- Chancre s. Cancer.**
- malin 199.
- Cheironia ulcera** 47.
- Chelidonia** 52.
- Chimney-sweepers cancer** 87, 107, 178, 22

nium 18.  
 oma 195. 503.  
 ophilie 663.  
 ooflagellaten 596.  
 stearin im Blute Krebskranker 320.  
 ristalle im Epithelioma 139.  
 im Krebs 143. 156.  
 steatoma 180. 204. 221. 280. 281. 282.  
 steatom, zelliger Bau des 126.  
 droid 179.  
 droide Gewebsbeschaffenheit 105.  
 drom 294. 304. 311. 341. 372. 503.  
 laanlage 295. 378.  
 onepitheliom 359. 360. 478.  
 onzotten, Bau der 359.  
 onzottensarkom 360.  
 natin 414. 419. 460. 470. 630.  
 inlagerung bei der Kerndegeneration  
 Krebsen 421.  
 örner und Kernteilungsprozeß 435.  
 6. 637.  
 örperchen 435. 630. 691. 692.  
 nato-lyse 456. 472.  
 hilie 630. 663. 696.  
 phäre 692.  
 oiten 602.  
 nosome 467. 474.  
 erklumpung der 696.  
 rsprengte 418. 475. 476. 480.  
 hlenverminderung der 475.  
 idiaceen 597. 678. 682. 683.  
 a 69.  
 a 588.  
 formen in Krebszellen 646.  
 hora 588. 616.  
 dum 41.  
 sporium, cancerogenes 685.  
 is 267. 288. 333. 642.  
 sporidia 614.  
 dien 573. 574. 576. 577. 589. 597.  
 8. 599. 601. 619. 632. 682. 694. 701.  
 oszeßzeugung durch 607. 643.  
 ten der 600. 601. 605.  
 aufnahme durch den Menschen 617.  
 icklung der 601. 613.  
 orm des Rhopalocephalus 640. 641.  
 i Hühnereiweiß 620.  
 nfektion beim Menschen 604. 605. 642.  
 Geschwülsten 559. 560. 570. 607.  
 1. 629. 632. 633. 638. 639. 640. 643.  
 rankheit der Kaninchenleber 573.  
 9. 605. 607. 617.  
 ulturen von 619. 626.  
 ntersuchungstechnik bei 609.  
 ellentötung durch 708.  
 diomorpha 598.  
 diose 681.  
 dium oviforme 573. 602. 605. 606.  
 8. 610.  
 lamandrae 602.  
 rkolytus 543. 545.  
 hubergii 602.  
 eralsystem im Krebs 176.  
 d s. Gallerte.  
 üsen 193.  
 artung des Krebses 158. 175. 582.

Colloid-fibrom 194.  
 — -geschwülste 189. 190. 193.  
 — -körperchen, Lebert's 191. 192. 193.  
 — -krebs s. Carcinoma colloides.  
 — -kugeln 191. 582.  
 — -sarkom 194.  
 — -substanz 257. 279.  
 Collonema 131. 188. 192. 198. 340.  
 Commensalen 588.  
 Compound granular 184.  
 Condylome, spitze 455. 560. 569.  
 Coenobiose 471.  
 Consensus nerveux 170.  
 Cornea, Krebs der 76.  
 Cornu cutaneum 267.  
 Corpora amylacea 150.  
 Corps fibreux 94. 95. 108. 269.  
 — globuleux der Krebsflüssigkeit 128.  
 — oviformes 271. 302.  
 Criment Ranvier 257.  
 Cycle asporulé der Bosc'schen Parasiten 649.  
 — sporulé der Bosc'schen Parasiten 648.  
 Cylindroma 266. 269. 272. 273. 280. 303.  
 304. 309. 312. 502. 698.  
 Cystadenom 502. 504.  
 Cysten 59. 62. 95. 153. 178. 182. 184. 188.  
 191. 204. 294. 369. 428. 430.  
 — -coccidien 604.  
 — -formen in Krebszellen 646.  
 — fötale 504.  
 — -krebs 195.  
 — -theorie 88.  
 Cystocarcinom 185.  
 Cystoflagellaten 596.  
 Cystoid, gallertiges 220.  
 Cystoides 180.  
 Cystosarkom 180. 182. 269. 375.  
 Cytoblastem 160. 220. 221. 227.  
 Cytophagie 437. 447. 550. 705.  
 Cytopyge der Protozoen 587.  
 Cytostom der Protozoen 587.

## D.

Darier'sche Hautkrankheit 562.  
 — Körperchen 562. 563. 566. 569. 606.  
 — — bei Paget'scher Krankheit 564. 565.  
 Darm-drüsenblatt 225. 229. 256. 263. 278.  
 295.  
 — -endotheliom 305.  
 — -krebs 9. 188. 193. 259. 263. 306.  
 — -parasiten 617.  
 — -sarkom 311.  
 Débris cancéreux 315.  
 — épithéliaux paradentaires 369.  
 Deciduoma malignum 359. 360.  
 Deckepithel, Krebsentwicklung aus 492.  
 Deckzellen, gesteigerte Fortpflanzungs-  
 fähigkeit 487.  
 Deep seated Paget 232.  
 Defibrination 160.  
 Dégénération cancéreuse 107. 130. 132. 232.  
 Degeneration, gelatinöse, s. hyaline.  
 — hyaline 245. 273. 454. 455. 662. 670. 695.  
 — — Unterschiede gegen X-Zellen 456.

Degeneration, schleimige 244.  
 Degenerationsprodukte, Unterscheidung der 309.  
 Dégénération progressive des noyaux 147.  
 Dekonstitution, morphologische, der Kerne in Tumorzellen 461.  
 Dematium 685.  
 Dermoid 180. 341. 428. 501.  
 — -cysten 503. 504.  
 — — -Drüsensarkom 358.  
 — — Krebsentwicklung in 366. 703.  
 Desaggregation 191.  
 Desmoidcarcinom 285. 287.  
 Desmophilie 478.  
 Detritus als Vorstufe des Carcinoms 99.  
 — bei Krebsdegeneration 155. 156.  
 Deutermeriten der Gregarinen 610.  
 Diabetes und Pankreaskrebs 449.  
 Diätetik bei Krebs 13. 25. 27. 37. 41. 43. 46. 52. 53. 70.  
 Diathese, allgemeine, als Krebsursache 176. 177.  
 — — fungöse 86.  
 — — cancéreuse 64.  
 — präcarcinotische 320.  
 — -arten 315.  
 Diathesen-entstehung 176.  
 — -theorie 93. 94. 95. 104. 106. 112. 176. 313. 317.  
 Digestionstraktus, menschlicher, und Sporozoeninfektion 617.  
 Dinoflagellaten 596.  
 Disporocystidae 604.  
 Distoma felineum als Krebserreger 556.  
 — haematobium als Krebserreger 555.  
 Diuretica bei Krebs 72.  
 Dreckapotheke 45. 69. 73.  
 Drüsen beim Cancroid 209. 213. 233. 235.  
 — epitheliale Wucherung von 227. 241.  
 — Hypertrophie der 227. 244.  
 — -endotheliome 306.  
 — -epithel. Metaplasie in Plattenepithel 495.  
 — -ausführungsgänge und Krebsausbreitung 515.  
 — -epitheliom und Adenom, Unterschiede 505.  
 — -epitheliom 430. 431. 505.  
 — -eutheliom 504. 505.  
 — -geschwülste durch Blastomyceten 665. 668.  
 — -krebs 28. 60. 61. 73. 78. 202. 210. 235. 236. 249. 259. 264. 265. 270. 278. 291. 347. 348. 350. 374. 388. 403. 458. 515. 646. 650.  
 — — Arten des 237. 278.  
 — -rezidiv des Krebses 323.  
 — -sarkom 358.  
 — -unwachsung durch den Krebs 386.  
 — -zellen, positive Funktion der 449.  
 — — Unbildung von 221.  
 — — Unterscheidung von Krebszellen 386.  
 Ductus thoracicus, verschleppte Epithelzellen im 233.  
 — — Krebsart im 174.  
 Dura mater, Krebs der 195.

Dyaster 416.  
 Dyscrasia carcinomatosa 116. 163. 239.

## E.

Echinococcus 684.  
 Ectoplasma der Amöben 590.  
 Ectozoen 588.  
 Eierstöcke s. auch Ovarien.  
 Eierstock-endotheliom 306.  
 — -krebs 185. 210. 238. 264. 638. 703.  
 — -kystom 265.  
 — -sarkom 311.  
 Eifurchung, äquale und inäquale 473.  
 Eileiterkrebs 210.  
 Eimeria 573. 574. 600. 604.  
 Eisen als Krebsmedikament 17.  
 — im Krebs 187. 459.  
 — im pathologischen Pigment 184. — 187.  
 Eiterpunkte im Krebs 156.  
 Eiweiß, Colloidmetamorphose des 192.  
 — fremdes (tierisches) im Krebs 516.  
 — im Epithelioma 139.  
 — im Krebs 131. 167. 186.  
 Eizelle, Entwicklung der 472. 473. — 474. 481.  
 Eklektiker 9. 52.  
 Ektoderm, fötales 359.  
 — -keime, Geschwülste aus 376.  
 — -zellen, Metaplasie von 496.  
 Ektoplasma der Gregarinen 610.  
 Elastin im Krebs 460.  
 Elastische Elemente und Krebsvordrängen 513.  
 Eleidin im Krebs 419. 460. 585.  
 Elementar-körner 143. 154. 156. 204.  
 — -organismen 412.  
 Élément cancéreuse embryonnaire 17.  
 Elemente, embryonale 222.  
 Element, fremdes, Vogel's 181.  
 Elephantiasis und Krebs 50.  
 Elephas als Krebsname 41. 45.  
 Elevures folliculeuses 557.  
 Embolisch-metastatische Prozesse  
 Krebs 235. 236. 239. 260. 268. 347. 442.  
 Embryome, Malignität der 368.  
 Embryonales Organ, Wachstum eines  
 Embryonal-gewebe, experimentelle In-  
 tition 371.  
 — -theorien 197. 327. 351. 440. 539. 703.  
 — -zellen 144. 146. 371. 427. 432.  
 — und Krebszellen 424. 432.  
 Emigrationslehre, Waller-Cohnheim's 257.  
 Encephaloid 84. 91. 93. 97. 103. 105. 108. 128. 131. 136. 157. 162. 179. 182. 183. 200. 211. 291. 527.  
 Enchondroma 180. 187. 193. 203. 346. 428. 501.  
 Enchondromzellen 141.  
 Enchondrosis proliferans 272.  
 Enchymoma 41.  
 Encystierung bei den Gregarinen 516.

- g bei den Myxomyceten 594.  
n 220.  
145. 146.  
e cancéreuse 513.  
304.  
225. 242. 259. 295. 296. 297.  
inliche Umwandlung der 432.  
302. 451.  
rte 281.  
n in 302. 451.  
sgang von 247. 293. 295. 297.  
durch infizierenden Keim 299.  
usgang von 311.  
asfunktion der 300. 451.  
lung in Knorpelzellen 499.  
ithelien 286.  
inden in Geschwülsten 301.  
i 300. 428. 451. 460. 502. 503.  
töses 311.  
hgeschwulst 311.  
es 304. 308.  
Be bei 303.  
ristika des 302. 310. 313.  
chen 304.  
ng des 299.  
s 307.  
Degeneration des 309.  
ikuläres 298. 299.  
kuläres 304.  
sches 304.  
en bei 307. 308.  
ng in Krebs 298. 310.  
itheliom, Unterschiede von  
ng des 309.  
und Epithelialkrebs, Unter-  
zwischen 285.  
orien 241. 247. 273. 285.  
nd Perithelwucherung, Unter-  
g 304.  
Gregarinen 577.  
llen, Metaplasie von 496.  
der Amöben 590.  
garinen 610. 611.  
38.  
g, kontinuierliche, Gesetz der  
rszellen 142.  
als Ausscheidungsbestreben  
sursache 67. 72. 98. 103. 104.  
stasenursache 174.  
ng einer 171.  
ische 238.  
s-geschwulst, Entstehung der  
674.  
im Krebs 405.  
136. 139. 161. 184.  
96.  
85.  
ng, bei Krebsparasiten 683.  
Gregarinen 577. 644.  
Epidermis-krebs s. Hautkrebs.  
— -entwicklung aus Bindegewebe 222.  
— -epitheliome 430.  
— -kugeln, konzentrische 137. 204. 205.  
222.  
Epidermoidale Gebilde 182. 221. 276.  
Epidermoidalzellen 142. 202. 203. 204.  
205. 207. 222. 224.  
Epithel-abschnürung durch Bindegewebs-  
wucherung 384. 391. 393.  
— -anwachsen auf Krebskörpern 537.  
— — normales 537.  
— -beschaffenheit und Krebs 690.  
— -cysten 423.  
— -entartung, krebsige, infolge fehlender  
Nerveneinflüsse 408.  
— — primäre biologische, als Krebsbeginn  
390. 400.  
— funktionelle Leistungen des 422.  
— Gleichgewichtsstörung zwischen ihm  
und Bindegewebe 642.  
— Grenzkrieg gegen Bindegewebe 332.  
— Hypertrophie des 333.  
— Lagerung des 297.  
— -anlage, Veränderung beim normalen  
Wachstum 331.  
— -embolus 235. 236.  
— -erkrankungen, Vererbbarkeit von  
364.  
— -hypertrophien durch Protozoen 573.  
Epithelial-afterbildung 202. 215. 227.  
— -cancroid s. Epithelioma.  
— -zylinder 206.  
Epitheliale Gebilde 182. 203. 256.  
— und bindegewebige Gebilde, Unter-  
scheidung 226. 257.  
Epithelial-geschwülste 267. 270. 502.  
— — Arten der 270. 502. 503. 504.  
— — (destruierende) 201. 242. 429.  
— — durch Parasiten 555.  
— — Einteilung der 430.  
— — Entstehung der 429.  
— -krebs s. Epithelioma.  
— -massen, isolierte und stationäres Epi-  
thel 229.  
— -soot 230.  
— -theorie 226. 234. 253. 255. 259. 260.  
265. 268. 269. 277. 279. 285. 286. 287.  
291. 292. 310. 349. 389.  
Epithelien, Abschnürung von 241.  
— Abstammung der 230. 231. 234. 235.  
265. 288.  
— Atrophie der 231.  
— biologische Eigenschaften der 229.  
— Degeneration der 246.  
— Einwanderung ins Gewebe 239. 281.  
— Gallertbildung durch 246.  
— hornige Umbildung der 240.  
— primäres und sekundäres Wachstum  
281.  
— Regenerationsprozeß der 257.  
— Uebergang in Bindegewebe 298.  
— unechte 225. 242.  
— -wucherung 231. 288. 434. 435.  
— und Bindegewebswucherung, Grenz-  
linie zwischen 252. 280.

Epithelieninseln im Krebs, Verbindungsbrücken der 401.  
 Epithelioma (malignum) 137. 150. 179. 182. 186. 194. 199. 200. 201. 202. 204. 205. 209. 210. 212. 214. 222. 226. 227. 228. 229. 230. 232. 234. 241. 248. 249. 251. 253. 254. 259. 261. 265. 271. 278. 280. 285. 291. 292. 295. 341. 354. 358. 368. 369. 428. 429. 430. 503.  
 — s. auch Cancroid und Pseudocancer.  
 — Arten des 206. 213. 232. 236. 254. 280. 504.  
 — Bau des 236. 281.  
 — contagiosum 573.  
 — destruierendes 289.  
 — diffusum superficiale 267.  
 — Embryonalstadium des 215. 231. 253.  
 — Entwicklungsbedingungen des 231. 237. 241. 281. 284. 293.  
 — epidermoidale seu keratoides 271.  
 — flaches 267.  
 — folliculare 560.  
 — glandulaire alvéolaire 428. 505.  
 — hornigschaliges 282.  
 — hyperplastisches 277.  
 — innere Metastasen beim 236.  
 — intracanalicular 504.  
 — Kombination mit Krebs 139.  
 — malignum adenomatosum 271.  
 — — atypicum 271.  
 — molluscum 276.  
 — Molluscum contagiosum als 558.  
 — papillare 267.  
 — parenchymatosum 267.  
 — Psorospermien im 570.  
 Epithéliome sebacée 431.  
 Epithelioma, sekundäre Erkrankungen bei 233. 235.  
 — Sitz des 232.  
 — superficiale 267.  
 — und Endothelkrebs, Unterschiede zwischen 285. 301.  
 — Verhornung im 282.  
 — Zellgruppen bei 465. 470.  
 Epitheliome 294.  
 — adenomatöse 271.  
 — Entwicklungserscheinungen der 430.  
 — gutartige 271.  
 — tubulöse 430.  
 — Unterschied gegen Adenome 505.  
 — — gegen Papillome 430.  
 Epithelkeime, embryonale als Krebsursache 351. 539.  
 — — Entwicklung der 229.  
 — — Verirrung von 229. 241. 253. 283. 366.  
 — -kugeln bei Endothel- und Epithelialkrebs 285. 288.  
 — -metaplasien 490. 491. 492. 493. 499.  
 — -metastasen s. Epithelzellen, abgesprengte.  
 — -perlen 344. 464. 640. 644. 689.  
 — -schläuche und -kolben 384.  
 — -toxine, Metastasenbildung mit Hilfe von 535.

Epithel, Ueberwucherung des ~~S~~ ~~Stand-~~ epithels durch anderes 493.  
 — und Bindegewebswucherung bei ~~Krebs~~ 387. 389. 391. 394. 397. 398. 401 ~~—~~ 402. 644.  
 — -verletzung, Eindringen des Rh ~~O~~ ~~palo-~~ cephalus durch 642.  
 — -wachstum 336. 535.  
 — — desmoplastisches 478.  
 — -wucherung, atypische nichtkre ~~bsige~~ 384.  
 — — Friedländer's atypische 349 ~~—~~ 477.  
 — -zapfen s. Krebszapfen.  
 Epithelzellen 138. 139. 140. 143. 149 ~~—~~ 186. 190. 199. 200. 201. 202. 203. 204 ~~—~~ 205. 206. 208. 214. 223. 224. 226. 228 ~~—~~ 229. 237. 238. 248. 254. 257. 258. 263 ~~—~~ 296.  
 — abgesprengte, Krebs aus 379. 380 ~~—~~ 387. 392. 423.  
 — Abschnürung bei Naevus 355.  
 — als Parasiten 268.  
 — Biologie der 256.  
 — biologisch veränderte, als Krebs ~~sz~~ ~~ellen~~ 445. 451. 462. 463. 540. 654. 703 ~~—~~ 706.  
 — Einkapselung der 692. 695.  
 — Einschachtelung der, s. unter ~~Z~~ ~~ellen~~.  
 — Entstehung aus Bindegewebs ~~sz~~ ~~ellen~~ 287. 391. 490. 500. 501.  
 — — aus Osteoblasten 500.  
 — formative Reizung der 689.  
 — Fortpflanzung der 257.  
 — Herkunft der 227. 228. 248. 252. ~~253.~~ 280. 286. 296. 297.  
 — in lymphatischem Gerüst 239.  
 — Kalkkörperchen in 458.  
 — Metastasenbildung durch 245. ~~=~~ ~~253.~~ 268. 511.  
 — Operationsverschleppung von 268.  
 — Parasitäre Einwirkung auf 618.  
 — Schmarotzer der 433. 602. 605. 6 ~~2~~ ~~621.~~ 649. 654. 670. 682. 687.  
 — Sekretionsfunktion der 300. 695.  
 — somatische 474.  
 — Teilung der 261.  
 — überhäutende Kraft der 452.  
 — Umwandlung in Bindegewebszelle ~~—~~ 499.  
 — verschleppte 233. 513. 654.  
 Epulis 182.  
 Erbrechen, schwarzes, bei Magenkrebs ~~—~~ 5. 80.  
 Erdphosphatüberschuß bei Krebsbeginn ~~—~~ 319.  
 Erektile Geschwulst s. Fungus haema ~~—~~ ~~todes.~~  
 Ernährungstherapie bei Krebs 21.  
 Erregungstheorie 96.  
 Erythrophilie 415. 438. 543. 630.  
 Erweichungspunkte im Krebs 156.  
 Erythrozyten in Krebszellen 697. 705.  
 Essig als Krebsmittel 46. 52.  
 Etat fibreuse et laminaire 127.  
 — globuleux 127.  
 — organique-amorph-normal 127.  
 Eucanthus cancerosa 48.  
 Eugregarinaria 612. 613.

**Eutheliome** 504. 505.  
**Evolution** cornée 431.  
 — sébacée 431.  
**Exitura** 40.  
**Exkretionsorganellen** der Protozoen 587.  
**Exospore** 604.  
**Exsudat-körperchen** 184.  
 — krebsiges 161. 162. 167. 525. 657.  
 — Umwandlung in Krebsmasse 173.  
**Extremitäten**, Medullary sarcoma der 84.

## F.

**Fäden**, achromatische 414.  
**Faserbildung** im Krebs 141. 143. 150. 161. 162. 176. 189.  
 — -bildungsgesetz 176.  
 — -geschwülste (Fibromata) 150. 182. 197.  
 — -geschwulst, eiweißartige 197.  
 — — unausgebildete 197.  
 — -gewebe, unreifes, Bruchs 183.  
 — -kapseln 150. 206.  
 — -krebs s. Carcinoma fibrosum und Skirrhus.  
**Feigen** als Krebsheilmittel 9. 27.  
**Femur**, Krebs des 49. 170.  
**Ferment**, kontagiöses, Kopulation mit Zellen 434.  
**Fernwirkungstheorie** 172.  
**Fett-cyste** 180.  
 — -geschwülste 182.  
 — im Blut bei Krebs 166.  
 — in Endothelien 302.  
 — im Epithelioma 139.  
 — im Krebsgewebe 129. 137. 143. 148. 156. 157. 161. 189. 191. 232. 246. 451. 454.  
 — -bildung bei Krebskranken 319.  
 — -gewebe, Entstehung aus Bindegewebe 498.  
 — — Umwandlung in Gallertgewebe 499.  
 — -körnchen infolge Fettmetamorphose 157.  
 — -körnchenkügelchen, Umwandlung der Krebszellen in 279.  
 — phosphorhaltiges als Krebserreger 167.  
 — zelle 127.  
**Fibres de tissu cellulaire** 141.  
**Fibrin** 160.  
 — bei Krebs 162. 166. 168. 170. 176.  
**Fibroadenom** 356.  
**Fibroadenom** durch Bilharziaeier 555.  
**Fibroadenom**, basocelluläres 312.  
**Fibroadenom** 182. 187. 198.  
**Fibroadenom**, molluscum 276.  
**Fibroadenom** 267. 269. 294. 341. 428. 503.  
**Fibroadenom** 485.  
**Fibroadenom** bei Krebs 65. 71.  
**Fibroadenom**, saint Fiace 42.  
**Fibroadenom**, schmilchgeschwulst 84.  
**Fibroadenom**, cellatzen 576. 589. 596.  
**Fibroadenom**, amerepithel in Adenocarcinomen der Leber 368.  
 — Magenkrebsen 368.  
**Uebergang** in Plattenepithel 491. 497.

**Foetus** in foetu 241. 340.  
 — maligne Tumoren beim 354.  
**Follikelverstopfung** bei Canceroid 204.  
**Follikularhypertrophie** 232.  
**Fongus s. Fungus**.  
**Foraminifera** 589. 594. 626. 628.  
**Force métabolique** 290.  
**Formationszellen** 222.  
**Fötus**, Krebsmetastasen bei 254.  
**Fragebogen** zur Krebsforschung 81.  
**Fremdkörperriesenzellen** 404. 405. 406.  
**Fresszellen** 437.  
**Fuchsine bodies** 661.  
**Fuchsinkörper**, Russel'sche s. unter Körperchen.  
**Fuchsinophilie** 663.  
**Fungi** (Pilze) 658. 676.  
**Fungus** 42. 48. 82. 98. 99. 105. 109. 152. 178.  
 — cranii 199.  
 — durae matris 24. 59. 199. 205.  
 — haematodes 82. 83. 84. 85. 91. 93. 98. 102. 103. 108. 112. 113. 114. 136. 139. 175. 182. 184. 186. 196. 278. 480.  
 — medullaris 84. 85. 86. 87. 88. 93. 100. 101. 112. 114. 115. 116. 130. 131. 132. 133. 151. 152. 153. 157. 163. 179. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 202. 227. 233. 265. 278. 509. 527.  
 — — mit Pigment 184.  
**Furchungszellen**, Mischgeschwülste aus 376.

## G.

**Galle**, schwarze, als Krebsursache 11.  
**Gallenbildungen** an Brassica 677. 684.  
 — -parasiten 617.  
**Gallerte**, Herkunft der 245. 300. 499. 706.  
 — im Krebs 130. 131. 143. 146. 154. 160. 189. 191. 192. 193. 194. 246. 257. 279. 695.  
**Gallertgeschwulst**, alveoläre 188.  
 — — cystoide 192.  
 — -geschwülste, drüsige 198.  
 — -krebs s. Carcinoma colloides.  
 — alveolärer 190.  
 — -stränge 246.  
**Gallwespe**, Baumgeschwülste durch 676.  
**Gameten** 603.  
**Ganglien** 150.  
**Gas**, hepatisches 112.  
 — sylvestre s. Kohlensäure.  
**Gastritis**, proliferierende, als Magenkrebsbeginn 397.  
**Gaumen** s. Mund.  
**Gebärmutter-endothelium** 306.  
 — -krebs 5. 9. 10. 17. 18. 20. 24. 27. 37. 43. 52. 60. 149. 166. 172. 173. 210. 233. 238. 256. 263. 267. 317. 396. 441. 515. 634. 668. 674. 685. 690.  
 — — syncytialer 360.  
 — -sarkom 311.  
 — präexistentes 360.  
**Gefäße** s. auch Blutgefäße.  
 — hyaline Degeneration der 275.



**Geschwulst-zellen**, Chromatinmangel der 432. 461.  
 — — Degenerationsprodukte der 309. 655.  
 — — Ernährung der 705. 706.  
 — — extracelluläre Entstehung von 221. 226.  
 — — formative Reizung der 688.  
 — — in Epithelkrebsen 470.  
 — — latentes Produktionsvermögen der 706.  
 — — Lymphanziehung der 705.  
 — — parasitäre Natur der 379.  
 — — phagocytäre Eigenschaften der 437. 447.  
 — — Regenerationskraft der 705.  
 — — sekretorische Tätigkeit der 448. 485.  
 — — Uebertragung lebender durchs Experiment 532.  
 — — und normale Zellen 486.  
 — — Wachstum der 705.  
**Geschwür**, Jakob'sches 232.  
 — krebziges, s. auch Krebs, ulcerierender und Ulcères cancéreux.  
**Geschwüre**, krebssige Entartung von 95.  
**Gesellschaften** zur Krebsforschung 81.  
**Gesichtskrebs** s. Noli me tangere.  
**Gewebe**, heterologe 221.  
 — im Sinne Bichat's und J. Müller's 89. 132.  
 — Metastasierungsfähigkeit von 424.  
 — normale, Einteilung der 296.  
 — normales, Umbildung in krebziges 387.  
**Gewebs-assimilation** durch Krebs 173.  
 — -entwicklung 127.  
 — — embryonale, Störungen der 376.  
 — -parasiten 588. 617. 618.  
 — -qualitäten, idioplastische, Krebsveränderung der 407.  
 — -schwäche 321.  
 — -spannung in der Organentwicklung 378.  
 — -stückverlagerung, Proliferation bei 423.  
 — -substitution bei Krebs 162.  
 — -teile, extrauterin abgetrennte, und Geschwulstbildung 379.  
 — -transformation bei Krebs 162.  
 — -typus, areolärer 188.  
 — -umbildung 221. 287.  
 — -untersuchung auf Parasiten 653.  
 — -verdrängung 496.  
**Glaskegeln** in Kernzellen 146. 148.  
 — mit Blastomyceten 674.  
**Glaskegelzellen** bei Coccidienkrankheiten 606.  
**Gliom** 196. 267. 294. 341. 370. 428.  
**Globes épidermiques** 137. 201. 205. 206. 214. 242. 262. 511. 567.  
**Globule cancéreux** 135.  
**Glugea** 614. 615.  
**Glühheisen** zur Krebsexstirpation 4. 5. 13. 67.  
**Gluten aquaticum** 52.  
**Glykogen** in Endothelzellen 302.  
 — in Krebszellen 451.  
**Gouttelettes huileuses** 147. 203.  
**Granula** s. Krebs, Keimkörner.

**Granulartheorie**, Altmann'sche 413. 663.  
**Granulationen** in Krebszellen 646.  
**Granulations graissenses** 141.  
 — -gewebe und -geschwülste 222. 336. 512. 530. 671. 672. 679.  
 — — Umbildung in Narbengewebe 507.  
**Gregarina falciformis** 610.  
**Gregarinen** 574. 576. 577. 589. 597. 598. 601. 609.  
 — Einteilung der 612.  
 — Entwicklung der 610. 611. 613. 645.  
 — Infektion durch 574. 612. 617. 642.  
 — in Krebsen 573. 640. 644.  
 — parasitäre Arten der 612.  
 — pathogene 643.  
 — -form des Rhopaloccephalus 640. 641.  
 — -körner 577.  
**Gregarinose** 610.  
**Griechenland**, altes, Krebslehre im 4.  
**Gummi ammoniacum** 72.  
**Gymnosporen** 601. 613.

## H.

**Haarbälge**, Geschwülste der 241.  
 — Krebsausbreitung auf 516.  
**Haargefäße**, Krebszotten als 185.  
**Hals-cysten**, carcinomatös degenerierte 358.  
 — -fisteln, angeborene 357.  
 — -geschwülste, branchiogene 357.  
**Halteridium** 613.  
**Haemamoeba** 613.  
**Haematonie** (Haematoneus) 113. 115.  
**Hämatoxyphilie** 630.  
**Hämatozoen** 598.  
**Hämocyteninfektionen** 576.  
**Hämogregarinen** 612.  
**Hämosporidien** 598. 617.  
 — Entwicklung der 613.  
**Handauflegen** als Krebsmittel 49.  
**Harnleiter**, Krebs der 210.  
**Hassall'sche Körperchen** 559.  
**Hauschwamm** 685.  
**Hautcanceroid** s. Hautkrebs.  
**Haut**, Drüsengeschwülste der 223.  
 — -epithel, Keimblatt des 229.  
 — -epithelioma, Entstehung des 226.  
 — -epitheliome 430.  
 — Epithelwucherungen der 139. 223. 264.  
 — -hörner 139. 504. 569.  
 — -krebs 60. 105. 109. 116. 185. 199. 200. 201. 226. 227. 228. 231. 234. 235. 242. 255. 261. 262. 350. 374. 406. 430. 500. 631.  
 — s. auch Canceroid, Epithelioma und Pseudocancer.  
 — — alveolärer 491.  
 — — Arten des 262.  
 — — elfenbeinerne 223.  
 — — parasitäre Zelleinschlüsse im 631.  
 — -papillen s. Papillen.  
 — -tuberkulose 569.  
**Hefepilze** s. auch Blastomyceten.  
 — Biologie der 659. 660.  
 — Geschwulstbildung durch 660. 665.



Hefepilze in Krebszellen 626. 658. 661. 705.  
 — Klassifikation und Struktur 658. 659. 665. 669. 682.  
 — Pathogenität von 660. 661. 664. 665.  
 — und Zellen, Unterschiede 692.  
 Heliozoa 589. 594.  
 Hem- s. Häm-  
 Herpetosoma 596.  
 Herzkrebs 171. 210. 265. 315. 460.  
 Heterochronie 181. 528.  
 Heterologie 91. 132. 179. 181. 182. 224. 227. 265. 344. 440. 503. 528.  
 Heterometrie 181.  
 Heteromorphie 134. 179. 182. 201. 212.  
 Heteroplasie 100. 179. 220. 222. 503.  
 Heterotopie 181. 220. 271. 528.  
 Hirn s. Gehirn.  
 Histogenetische Stoffe 163.  
 Histosporidium carcinomatosum 651. 653. 655.  
 Hoden, Cystenenchondrom des 248.  
 — Fungus des 180.  
 — krebs 109. 194. 222. 255. 264. 353. 441. 633.  
 — Medullary sarcoma des 84.  
 — sack, Krebs des 87.  
 — Sarcocoele des 96.  
 — sarkom 353.  
 Hodgkin'sche Krankheit 285.  
 Höhlenalveolen im Cancroid 204.  
 Hohlkolben, struktureloser, des Krebsstroma 152.  
 Holzwamm 684.  
 Homologie 91. 132. 179. 181. 224. 232. 503.  
 Homöomorphie 134. 179. 183. 197. 200. 201. 212.  
 Homöoplasie 100. 101. 179. 182. 503.  
 Homöotopie 271.  
 Hornblatt 225. 229. 234. 235. 263.  
 — körper, konzentrische 262.  
 — körperkrebs s. Carcinoma keratoides.  
 — substanz 257.  
 — zellen im Krebs 206. 252. 262. 266. 282. 458. 459. 492. 493.  
 — — Zonen der 563.  
 Hühnerfleisch zur Krebsheilung 47.  
 Humoralpathologie 4. 5.  
 Hyalinbildungen, intracelluläre, Arten der 455.  
 Hydatiden als Krebsursache 78.  
 Hydatidine 457.  
 Hygrom 340.  
 Hyoscyamus 36. 72.  
 Hyperchromatische Figuren, bipolare 475.  
 Hyperchromatose 435. 436. 467. 468. 481. 695.  
 Hyperinosis und Hypinosis 160. 163.  
 Hypernephrom 501.  
 Hyperplasie 220.  
 Hypertrophie 220.  
 — glandulaire 180. 269.  
 — kompensatorische 379.  
 Hypochromatische Figuren 467. 481.  
 Hypothelione 503.

## I.

Ichor 314.  
 Ichthyophthirius 616. 618.  
 Ichthyosis 267. 503.  
 Idioblasten 473.  
 Idioplasma 472.  
 Imbibition 164.  
 Impfmetastasen des Krebses 303. 525. 525.  
 Impostu mated cancer 155.  
 Incitation hyperplasique primitive 42. 129.  
 Indien, altes, Krebslehre im 3.  
 Induration s. Skirrhus.  
 Infektion, endogene 440.  
 — epitheliale 254.  
 — viscerele des Cancroid 209.  
 Infektionen, sekundäre krebsige 171. 240. 314. 322.  
 Infektions-geschwulst 293. 337. 340. —  
 — -recidiv 233. —  
 — -theorie 254. 259. 260. 279. 285. 347. 536. —  
 Infiltrating disease 193.  
 Infiltration, bindegewebige 236. 237. —  
 — kleinzellige 506. 508. 510. 580. 585. 697. 706. —  
 Inflammation fungense 90.  
 Infusorien 572. 588.  
 Initialkörperchen 561.  
 Inklusionen, fötale, s. Keime, verirrte.  
 Inkrustate beim Gallertkrebs 191.  
 Insekten als Krebsursache 78.  
 Insultationstheorie 344.  
 Interzellular-pathologie 507.  
 — -substanz im Cancroid 202. 204.  
 — — Metaplasie der 496.  
 — — Umwandlung in Bindegewebe — 506.  
 — — Verkalkung der 498.  
 Intestinaltraktus, menschlicher, und Sporeninfektion 617.  
 Intussusception bei Krebs 174.  
 Involutionsperiode und Krebs 332.  
 Irritation, Ursache der Zellwucherung —  
 Isogamie der Protozoen 587. 598. 611.  
 Juxtaposition bei Krebs 174.

## K.

Kachexie, regressive Metaplasie bei — 99.  
 Kakoethes bei Galen 12.  
 — des Aulus Cornelius Celsus 7. 8.  
 Kalk-metastasen 238.  
 — -salze im Krebs 157.  
 Kanülenbehandlung bei Speiseröhrenkrebs 21.  
 Kapillaren bei Krebsentstehung 333. 334.  
 335.  
 Kapillar-phlebitis 171.  
 — -venen s. Venen.  
 Kapoustnaja kila 676.  
 Kardinalsäfte, Lehre von den 11.  
 Karkinos bei Galen 12.  
 — bei Hippokrates 5. 7.  
 Karyokinesis 415. 480. 634. 695. 698.

- is, asymmetrische 466. 469.  
 O. 481. 484.  
 gische 464.  
 ische Figuren 416. 435. 466.  
 1.  
 se 415. 468.  
 us Salamandrae 608.  
 is 456.  
 602. 603. 655. 692.  
 m Krebs 131. 186.  
 485. 498. 499.  
 en bei Krebs 14.  
 erkrankung 556.  
 ebs 263. 267. 277.  
 gen, His' 256.  
 altung bei Geschwulstbildung  
 g in der Krebsentwicklung 100.  
 5. 365.  
 äußeres 295.  
 leres, Bildung des 295.  
 Bindegewebskrebs aus 247. 285.  
 Geschwülste aus 294.  
 Seitenplatten des 295.  
 äres, inneres 295.  
 indäres, inneres 295.  
 , Gewebsentwicklung aus 365.  
 orie, Nußbaum's 366.  
 Remak's 225. 228. 237. 241. 256.  
 differenzierte, Bildung in Tu-  
 376.  
 rmige, s. Sichelkeime.  
 , Adaptierung der 383.  
 ryonales Liegenbleiben von 226.  
 l. 339. 353. 366. 370. 378. 704.  
 heliale 304. 366.  
 ährung der 383.  
 osausgang von 265. 375.  
 hstumsbedingungen der 376.  
 3.  
 el 263.  
 172. 435. 436. 437.  
 eorie 219.  
 en, männliche und weibliche  
 s. Germinationstheorie.  
 Anaplasie der 475.  
 ersale 253. 437.  
 prengte primäre, Geschwulst-  
 durch 444. 492.  
 200. 201. 374.  
 ntstehung aus 374.  
 in-körper 459.  
 ei Verhornung 563.  
 503.  
 ach Zellkern und Krebszellen-  
 175.  
 tin s. auch Chromatin.  
 klumpung des 695.  
 tinzerfall, körniger 435.  
 oid entartete 191.  
 Krebs 141. 148. 151. 161. 185.  
 7. 212. 228. 396.  
 strahlungen der 467.  
 Kerne, Pol-, Zentralkörperchen der 467.  
 Kern-fasern 150. 189. 190. 467.  
 — -fragmentierung s. Kernteilung.  
 — -konjugation 439.  
 — -körperchen, amöboide Bewegung der  
 261.  
 — — bei Krebs 249.  
 — -parasiten 588.  
 — -punkt 692.  
 — -reihenfaser, Weismann'sche 578. 582.  
 — -saft 414. 692.  
 — -segmente 467.  
 — -spindel 416. 467.  
 — -substanzen, chromatophile 415. 438.  
 — — männliche und weibliche 438.  
 — -teile, abgeschnürte 466.  
 — -teilung 220. 221. 416. 418. 435. 436.  
 438. 464.  
 — — bei malignen Geschwülsten 438. 464.  
 — — zweifelhafte Asymmetrien bei 482.  
 — -teilungsfigur, achromatischer Teil der  
 467.  
 — -teilungsfiguren in Geschwülsten 467.  
 — -zellen mit Glaskugeln 146. 148.  
 Kiemen-bögen bei Embryonen 357.  
 — -gangepithelien, versprengte, Krebs  
 der 358.  
 Kinkina 66.  
 Kittsubstanzen 257. 540.  
 Klossia 273. 574. 600.  
 Knochen-enchondrom 501.  
 — -endothelien, Geschwülste der 304. 305.  
 — -entwicklung bei Krebskranken 319.  
 — Fungus des 115.  
 — Krebs der 75. 141. 149. 173. 187. 192.  
 209. 210. 232. 235. 259. 265. 304.  
 — -körperchen, Krebszellen-Entstehung  
 aus 248.  
 — -sarkom 198. 311.  
 Knöllchenkrankheit der Leguminosen 685.  
 Knorpel-geschwülste 182.  
 — -höhlen 148.  
 — -zellen 141. 142.  
 — — Endotheliom der 306.  
 — — Entstehung aus Endothelzellen 499.  
 — — Epithelialzellen - Entstehung aus  
 248.  
 — — Krebs der 306.  
 Kohl als Krebsheilmittel 6. 9.  
 Kohlensäure als Krebsmittel 65. 77.  
 Kohl-geschwülste 676.  
 — -hernie 676. 677. 681. 682. 684.  
 Kokken im Krebs 646.  
 Kolloidkrebs s. Carcinoma colloides.  
 Komedonen 139.  
 Kompressionsbehandlung des Krebses 41.  
 43. 45. 81.  
 Kondylome 139. 182. 201.  
 Konstitution als Krebsursache 318. 320.  
 — bei Krebsbeginn 318.  
 Kontaktinfektion des Krebses 173. 174.  
 325. 523. 524.  
 — Gefäßerkrankung durch, bei Krebs 515.  
 Kopulationsprozeß bei der Kernteilung  
 435.  
 Körnchenaggregatkugeln 184.



## Krebs-operation s. Krebsexstirpation.

- organartige Bildungen in 704.
- Organbevorzugung durch 173.
- papillärer 227.
- -parasiten 78. 169. 433. 437. 442. 455. 500. 530. 536. 537. 538. 542. 547. 552. 581. 617. 620. 621. 626. 628. 629. 631. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 644. 646. 647. 650. 652. 653. 656. 658. 661. 664. 666. 667. 668. 669. 679. 683. 684. 685. 686. 692. 693. 705. 706.
- — Anforderungen an echte 702.
- — Gewebsuntersuchung auf 653.
- — gut- und bösartige 704.
- — und Cellularpathologie 551.
- — und Metastasenbildung 707.
- -parenchym, Entwicklung des 310.
- -partikel, Einheilung von 529. 530. 544.
- -perlen s. Epithelperlen.
- pflanzlicher und tierischer 681. 684.
- -pfröpfe 267. 280.
- Prädilektionsstellen des 441.
- primärer und sekundärer 170.
- Prognose des (s. auch Kr., Spontanheilung) 5. 8. 16. 20. 21. 25. 28. 29. 30. 35. 36. 37. 41. 43. 44. 45. 52. 60. 61. 65. 69. 71. 73. 74. 76. 79. 95. 98. 104. 105. 110. 111. 116. 132. 140. 152. 153. 177. 181. 183. 184. 211. 212. 213. 241. 268. 289. 313. 316. 642.
- Proliferationsweg des 705.
- Pseudomilch in 460.
- -randpartien, Untersuchung der 335. 337. 381. 401.
- -rezidiv als Neuerkrankung 323.
- — -arten 233. 322. 323.
- — -ursachen 65. 67. 95. 104. 176. 177. 178. 209. 268. 322.
- — -verhütung des 3. 37.
- -resorption s. Krebsinvolution.
- -saft 94. 108. 128. 132. 136. 138. 139. 141. 151. 153. 154. 169. 174. 175. 179. 186. 189. 192. 197. 208. 212. 267. 278. 319. 522. 527. 528. 530. 629.
- — Parasiten im 645.
- -schleimige Erweichung des 282. 454.
- -schrumpfung 157. 158. 453.
- -sekundäre Veränderungen bei 232.
- -serum s. Krebssaft.
- Serundiagnose 550.
- Sitz des (s. auch lokaler Beginn) 89. 92.
- spezifische Struktur des 149.
- Spontanheilung des 157. 158. 266. 404. 406. 407. 462.
- Studien des 64. 90. 92. 95. 98. 100. 101. 105. 107. 109. 110. 112. 116. 127. 136. 174. 175. 232. 316.
- Stationärbleiben in der Schwangerschaft 533.
- Statistik über 73. 317.
- -stränge, Entstehung aus Lymphgefäßen 243.
- -stroma s. Stroma.
- -symmetrische Erkrankung an 326.
- -sympathischer 172.
- -theorie, Bard'sche 426.

## Krebs, Tiefenwachstum des 516.

- Tierexperimente mit, s. Tierexperiment
- Todesursache bei 116.
- Toxine bei, s. Krebsvirus.
- traumatische Ursache des 178.
- -überimpfung 169. 522. 524. 525.
- — s. auch Tierexperiment.
- — auf Bäume 534.
- ulcerierender 64. 71. 72. 75. 94. 101. 103. 105. 107. 110. 112. 114. 164. 179. 202. 203. 210. 215. 314. 389. 403.
- — Entstehung des 35. 69. 105. 111. 112. 155. 232. 266.
- — Kontagiosität des 521.
- — medikamentöse Behandlung des 4. 10. 14. 16. 21. 27. 43.
- — Vernarbung des 95.
- -umgebung, kleinzellige Infiltration der 507. 706.
- und Coccidiengeschwülste 607.
- und Gallwespengeschwülste 676.
- und Sarkom, Mischform 304.
- und Tuberkulose 163. 164. 166. 186. 319. 383. 403. 406.
- -unterscheidung von Adenom 270.
- Unterscheidung von gutartigen schwülsten 132.
- -unterscheidung von Sarkom 224. 285.
- Verfettung des 157. 158. 453.
- -verhornung 158. 407. 458. 696.
- Verjauchung, s. Krebsjauche.
- Verkalkung im 407. 458.
- Verkäsung im 158. 457.
- Verknöcherung im 157.
- Verkreidung im 157. 158.
- -verlauf je nach Organ 112.
- Verödung (seines Centrums) 155.
- Verschwärung des, s. Krebs, ulcerierender.
- -verseifung 157. 158.
- -virus 16. 64. 74. 75. 76. 78. 101. 112. 166. 169. 254. 260. 286. 314. 338. 347. 361. 443. 488. 536. 537. 543. 544. 581. 633. 640.
- -virus, Ausscheidung des durch Krebs 177.
- Vorpostengewebe des 674.
- Wachstum des 13. 90. 92. 98. 101. 105. 173. 174. 175. 177. 241. 263. 264. 265. 281. 291. 377. 381. 389. 391. 394. 395. 401. 431. 581. 702. 705.
- — Wachstumsreiz des 705.
- — Wachstumsrichtung des 385. 386. 388. 392. 393. 394. 395. 397. 401. 644. 705.
- — -wachstum, Schnelligkeit des 174. 263.
- — weicher, s. auch Fungus (medullaris).
- — 82. 90. 178.
- — s. auch Encephaloid.
- — Wirkung auf die Nachbarschaft 103. 105. 173.
- — -Wucherung Nachbar epithel bei 683.
- — -wurzeln 65. 105.
- — X-Zellen (Unna'sche) 455.

- bszapfen 242. 254. 259. 260. 262. 263. 281. 288. 506. 585.
- Schollengebilde in 585. 586.
- bszellen s. auch unter Zellen, Geschwulstzellen und Epithel(zellen).
- als Embryonalzellen 545.
- als bazilläre Irritationsprodukte 547.
- als die Früchte von Parasiten 557.
- als Parasiten 169. 539. 540. 542. 543. 545. 577. 703.
- als veränderte Epithelzellen 445. 451. 462. 463. 476. 540. 703. 706.
- Altruismus der 475. 535.
- amöboide Bewegungen der 260. 288. 446. 584.
- Anaplasie der 474. 476. 484. 485. 654.
- Arten der 510.
- asymmetrische Karyokinese 469. 476. 479. 480. 482. 484.
- Aufnahme in die Gefäße 164. 172. 315.
- Ausfüllung von Muskelzellen mit 579.
- Auswanderung von 543.
- Bakterien in 447. 547.
- bei Paget'scher Krankheit 566.
- bildung aus Basalzellen 312.
- aus Bindegewebszellen 89. 159. 223.
- 224. 228. 234. 249. 251. 283. 285. 287. 500. 501.
- aus Endothelien 242. 247. 258. 274. 283. 284. 285. 292. 293. 297. 298. 301. 311. 501.
- aus Leukocyten 251. 257. 260. 286. 293. 506.
- aus Muskelfasern 244. 284.
- aus Perithelien 274. 292.
- aus präexistierenden Epithelzellen 242. 243. 246. 254. 263. 283. 284. 285. 291. 292. 358. 389. 423.
- Bilharziaeier in 555.
- Biologie der 445. 543. 705.
- Charakteristika der 446.
- chemische Untersuchung der 461.
- Chromatinkörner in 435. 436. 442. 460.
- Cilienformen in 646.
- Colloidenentartung der 232. 266. 695.
- Cystenformen in 646.
- Degenerationserscheinungen in 188. 245. 300. 449. 454. 461. 623. 624. 625. 631. 637. 638. 643. 651. 655. 662. 670. 672. 673. 694. 698. 701.
- degeneration, Färbungsvermögen bei 631. 670.
- Dehiszenz und Proliferation der 155.
- Eindringen in die Gefäße 515.
- Einschlüsse in 435. 436. 437. 447. 459. 461. 620. 621. 626. 629. 631. 633. 634. 635. 636. 638. 639. 641. 644. 646. 649. 651. 654. 655. 661. 665. 668. 670. 673. 680. 682. 683. 687. 693. 694. 698. 700. — und Karyokinese 696.
- Eisen in 187. 459.
- Elastin in 460.
- Eleidin in 460.
- Entstehung im Blut 250.
- Ernährung der 705. 706.
- Krebszellen, erythrophile und kyanophile Substanzen in 438. 543.
- Erythrozyten in 697.
- Existenzfähigkeit der 452.
- Fett in 451. 453.
- fettige Umwandlung der 232. 266. 279. 453. 628.
- formative Reizung der 688.
- Fortschwemmung 169.
- Funktionen der 448. 449. 485. 541.
- Glykogen in 451.
- Granula, (Altmann'sche) in 463.
- Granulationen in 646.
- Grundformen der 540.
- Hohlräume der, s. Bruträume.
- hyaline Prozesse in 699.
- hydropische Bläschen in 699.
- Hyperchromatose der 468.
- hypochromatische 470.
- Implantation von 325. 326.
- Infektion, multiple 632.
- Infektiosität der 439.
- in Krebsmetastasen 512.
- in scheinbar gesundem Gewebe 173.
- Jugendformen der 249. 506. 517. 535. 540. 545.
- Kernbläschen der 540.
- Kerndegeneration der 420. 461. 638. 643. 695. 696. 698.
- -kerne als parasitäre Gebilde 584. 695.
- — parasitäre Einschlüsse in 621.
- — Plattendrückung der 696.
- — Spaltung der 663.
- — Zahl der 695.
- Kernsubstanzzuführung zu 438. 442.
- Körnchen der 541.
- Kugeln („große“ und „kleine“) in 623.
- Kurzlebigkeit der 452. 462.
- Leukocyten in 435. 436. 437. 630. 642. 697.
- Metamorphose der 157.
- Mikrokokken in 646.
- Parasiten in, s. Krebsparasiten.
- — -einwirkung auf 671.
- phagocytaire Eigenschaft der 437. 447. 550. 705.
- Regenerationskraft der 705.
- Reproduktionskraft der 706.
- retrograder Transport der 516.
- Rückbildung (Disintegration) 158.
- Sarkodenformen in 646.
- -schläuche in Muskeln 308.
- Schleimmetamorphose der 232. 454.
- sekretorische Tätigkeit der 448. 485. 541. 695.
- spezifische und nichtspezifische 132. 133. 134. 136. 137. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 147. 149. 154. 169. 182. 186. 189. 190. 193. 200. 201. 205. 211. 212. 214. 227. 228. 243. 244. 248. 259. 271. 278. 279. 411. 427. 431. 445. 455. 486. 651.
- spontane Bewegungsfähigkeit 260.
- Sporozoen in 620.
- Symbiose mit Parasiten 551. 644. 707.
- Transplantationen von 173. 528.

Krebszellen, Uebergang lymphoider zu 252.  
 — Ueberhäutungsunfähigkeit der 452.  
 — Ueberpflanzung 260.  
 — Uebertragung lebender durchs Experiment 532.  
 — und Embryonalzellen 425. 432. 433. 539.  
 — Unterscheidung von Drüsenzellen 386.  
 — — vom präexistierenden Parenchym 388.  
 — Vakuolen in 421. 461. 469. 639. 648. 651. 698. 700.  
 — Verdrängung und Vernichtung normaler, durch 706.  
 — Verhornung der 458. 585. 696.  
 — verschieden färbbare Körperchen in 696.  
 — verschleppte, Haftungsbedingungen der 518.  
 — Verschleppung, Metastasen durch 707.  
 — Vortäuschung von Parasiten 645.  
 — Widerstandsfähigkeit 462. 644.  
 — Wucherung der 424. 452. 477. 488. 654. 705. 706.  
 — Zelleinschachtelungen in 131. 161. 244. 447. 699.  
 — Zellformen in 646.  
 — Zerstörung durch Parasiten 644. 654. 689.  
 — — normaler, durch 706.  
 Krebs, Zellteilungsarten in 476.  
 — Zellvermehrung im 175. 263. 465.  
 — -zerfall, Intoxikation durch 406.  
 — -zunder 110.  
 — -zylinder 242. 243.  
 Krebse als Krebsheilmittel 47.  
 Kriechbewegung, chemotaktische 679.  
 Kristalle im Epithelioma 139.  
 — im Krebs 130. 131. 137. 143. 189.  
 Kropf des Kohles 676. 677.  
 Kröten zur Krebsaussaugung 111.  
 Kugeln, „große“ und „kleine“ in Krebszellen 623.  
 — hyaline 275. 309.  
 Kyanophilie 415. 438. 543. 630.  
 Kystepitheliom 504.  
 Kystes hydatiques 457.  
 Kystoma 267. 341. 478.

## L.

Labyrinthuliden 595.  
 Lamelles à noyaux multiples blastème demi solide 141.  
 Lamellen, granitähnliche bei Krebs 162.  
 Lauthanin 414.  
 Laverania 613.  
 Leber-adenom, malignes 448.  
 — -krankheiten durch Coccidien 573. 599. 604. 605. 607. 617.  
 — -krebs 8. 17. 37. 83. 92. 95. 169. 178. 210. 238. 254. 255. 259. 264. 273. 368. 459.  
 Leguminosen, Knöllchenkrankheit der 685.  
 Leim im Epithelioma 139.

Leim im Krebs 131. 167. 186. 187. 188.  
 Lepra 288.  
 Leptothrix epidermidis 549.  
 Lésions primordiales (Cancroide) 214.  
 Leukocyten als universale Keimzellen 253.  
 — Aufnahme durch die Lymphocyten 675.  
 — -auswanderung durch Krebsreiz 258.  
 — bei Krebsentwicklung 251. 257. 260.  
 — -infektionen 576.  
 — in Krebsepithelien 435. 436. 437. 442.  
 — -theorie 435. 438.  
 — Uebergang in Epithelzellen 258.  
 — und Parasiten, Unterschiede 673.  
 — Wucherungsanregung der Epithelzellen durch 435.  
 Lévûre 671.  
 Leydenia gemmipara 656. 657.  
 Liningerrüst des Zellkernes 414.  
 Lipoma 180. 294. 341. 428. 503.  
 Lippenkrebs 8. 37. 43. 44. 60. 171. 207.  
 — 210. 222. 227. 252. 524. 639. 690.  
 Liquor anodynus 70.  
 Lithoma 179.  
 Luftröhrenkrebs 205.  
 Lungen-epitheliom 528.  
 — -kaverne, Cancroid der 490.  
 — -krebs 63. 83. 92. 169. 210. 238. 277.  
 — 490. 492.  
 Lupus 261. 288.  
 — als Krebsname (L. cancrusus) 27. 4. 116.  
 — verrucosus 569.  
 Lymph coagulating (Lymph coagulable) 80. 98.  
 Lymph-adenom 503.  
 — -angiom 428.  
 — -angioma medullare seu cellulare 293. 294.  
 — -angitis carcinomatosa 294.  
 — — durch Krebsjauche 255.  
 — — hyperplastica 294.  
 — — proliferans 294.  
 — -bahnen und Krebsrezidive 268.  
 — -drüsen s. Drüsen.  
 Lymph, Anziehung durch Geschwulstzellen 705.  
 — kakoplastische 100.  
 — plastische und euplastische 99. 12.  
 — 161. 176.  
 Lymphgefäße als Krebs-Ausbreitung 174. 239. 242. 259. 268. 286. 308. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 446. 513. 514. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.  
 — 174. 239. 242. 259. 268. 286. 308. 385. 386. 446. 513. 514. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.  
 — Gerinnsel in, als Krebsbeginn 2.  
 — im Krebs 247. 258.  
 — Krebs der 265. 347.  
 — Krebssaft in 174. 258.  
 — Krebsstrangentstehung aus 243.  
 — Krebszellen in 258.  
 — rückläufige Erkrankung der 174. 325.  
 — und Krebszylinder 243.  
 — Zerfall der 174.  
 Lymphgefäßendothelien und Krebsstehtung 242. 247. 258. 274. 283. 284. 293. 298.

**Lymphgefäßepithelien, Krebszellen aus** 242. 243. 246.  
**Lymphkapillaren, Entzündung der** 242.  
 — **in der Krebsentwicklung** 100.  
**Lymphcarcinom** 502.  
 — **Cysten, Leukocyten in den** 675.  
**Lymphoide Zellen, Uebergang in epitheliale** 252.  
**Lymphom** 285. 341. 428. 441.  
**Lymphosarkom** 285. 428.  
 — **taxis** 706.  
 — **trophy** 705. 706.  
**Lymphtheorie** 55. 80. 95. 99. 220.  
 — **wurzeln, Umwandlung in Canceroidzapfen** 242.

**M.**

**Magen**-endothelium 306.  
 — Geschwür. Krebsentwicklung aus 374.  
 — Krebs 5. 21. 50. 61. 80. 91. 113. 116.  
 185. 188. 193. 205. 210. 245. 250. 256.  
 259. 263. 368. 375. 382. 386. 390. 394.  
 397. 399. 429. 500. 525. 657.  
 — Arten des 386.  
 — Metastasen bei 517.  
 — Sarkom 311.  
**Makrogamet**en 603.  
**Maladie** précancéreuse 565.  
**Malformation** congénitale localisée 376.  
**Mamma** aberrans, Fibroadenom der 356.  
 — adenom 180. 269. 270. 674.  
 — chronische Tumoren der 269.  
 — Cystosarcoma der 180. 269.  
 — Geschwülste, Einteilung der 38. 50.  
 88. 95. 108. 180. 269.  
 — Krebs der 3. 4. 5. 8. 9. 13. 14. 33. 36.  
 37. 38. 43. 44. 48. 49. 50. 53. 58. 60.  
 62. 65. 69. 71. 73. 76. 79. 105. 109.  
 110. 132. 172. 178. 196. 212. 223. 237.  
 238. 255. 264. 269. 284. 317. 385. 396.  
 441. 460. 514. 515. 626. 629. 633. 637.  
 652. 672. 690.  
 — Krebs, Drüsenkrankungen bei 515.  
 517.  
 — Paget'sche Krankheit der 564.  
**Mark**-schwamm s. Fungus (medullaris).  
 — pigmentierter 116. 117.  
**Mastdarm**, destruierendes Adenom des 448.  
 — Krebs 17. 24. 39. 61. 95. 171. 210. 255.  
 263. 357.  
 — Digitaluntersuchung bei 23.  
**Mastigophora** 588 589. 596.  
**Mastitis** chronica 95. 180.  
**Materie**, lebende, s. Schlummerzellen.  
 — plastische 220.  
**Matière** alkalescente volatile de Gaubius 64.  
 — amorphe granuleuse 141.  
 — cancéreuse 168.  
 — cérébriforme Laënnec 90. 91. 94. 98.  
 99. 107.  
 — coagulable 98.  
 — encéphaloïde 103.  
 — morbide 102. 103.  
**Mediastinum**, Krebs des 92. 490.

Medicamentum Archigenis 10.  
Medizin, physiologische 96.  
Medullarblatt 225.  
Medullärer Saft 184. 185.  
Medullarkrebs s. Fungus medullaris.  
Medullary sarcoma (s. auch Sarcome médullaire) 84. 114. 182.  
Melaina 5. 79.  
Melanome 267.  
Melanose s. Carcinoma melanodes.  
— enkystée 117.  
Melasma 41.  
Membran, Descemet'sche 466.  
Membranen, strukturelose, Krebszotten als 185.  
Merozoiten 603.  
Merulioeyten 684.  
Merulius lacrymans 684.  
Mesenchymkeim 295.  
Mesenchymkeime, Geschwülste aus 376.  
Mesenterium, Krebs des 46.  
Mesoblast 296. 633.  
Mesoblastische Gewebe, normales Wachstum der 535.  
Mesotheliome 503.  
Metabolie 303.  
Metachromasie 630.  
Metaplasie 368. 442. 484. 489. 495. 496. 497. 498. 501. 508. 510.  
— experimentelle 491.  
— Geschwulstentstehung durch 287. 295. 372. 427. 484. 489. 512. 551.  
— regressive 499.  
Metastasen s. auch unter Krebs.  
— durch Parasiten 512.  
— lehre allgemeine 238. 239.  
— regionale 511.  
Metazoen 692.  
Methodiker, Schule der 7.  
Miasma canerosum 75.  
Micrococcus neoformans 550.  
Miescher'scher Schlauch 575. 577. 610.  
Migration mali und Migratio ejus corporis 239.  
Mikrogameten 603.  
Mikrokokken im Krebs 646.  
Mikropyle 603.  
Mikrosporidien 574. 598. 614. 615. 622. 626. 635.  
Milchgänge und Mammakrebs 515.  
Miliarcarcinose, akute 63.  
Milt-like tumour 84.  
Milzkrebs 8. 37. 83. 259. 265.  
Mischgeschwülste 294. 309. 341. 376. 386. 478. 495. 502.  
— Entstehung der 376.  
Mithridates (Heilmittel) 13. *Mithridates Krebs*  
Mitose 415. 417. 435. 464. 696.  
— asymmetrische 467. 468. 469. 476. 481. 486. 487. 543. 648. 682.  
— bei Krebs 466. 467. 468. 469.  
Mitosen, Lage der, bei Krebs und Sarkom 480.  
— pathologische, Arten der 479.  
— pluripolare 474. 475.  
— spezifische 472.

47\*

**Mitose**, unvollkommene 625.  
**Mitosenzahl und Geschwulst malignität** 466. 483.  
**Mohrrüben als Krebsmittel** 66. 77.  
**Molekularkörnchen im Krebs** 142. 160.  
**Moleküle Lobstein's bei der Entwicklung** 100.  
**Molluscum contagiosum** 269. 276. 492. 557.  
 — -körperchen 558. 606.  
**Monaster** 416.  
**Monocystiden der Gregarinen** 577. 640.  
**Monosporidae** 574. 600.  
**Morulaformen, der Bosc'schen Parasiten** 648.  
**Mund-geschwülste** 306.  
 — -krebs 228. 263. 267.  
**Muskel-elemente, abgesprengte** 383.  
 — -fasergeschwulst 182.  
 — -fasern, Neubildung im Krebs 244.  
 — -fibrillen, Sporozoen in 577. 615. 618.  
 — -gewebe, interstitielles, Krebsentwicklung aus 248.  
 — -kerne 223. 244.  
 — -knospe, Kölliker'sche 578.  
 — — Kölliker'sche, Entstehung der 582.  
 — -körperchen, Krebszellentwicklung aus 244.  
 — -krebs 582.  
 — — Metastasen des 307. 583.  
**Muskeln, Neubildungen in** 223. 248. 259. 265. 284.  
**Muskel-riesenzellen** 405.  
 — -sarkom 311.  
 — — kongenitales 340.  
 — -zellen, Ausfüllung mit Krebszellen 579.  
 — — parasitäre Einschlüsse in 583.  
 — — -schläuche, Neumann-Nauwerck'sche 578. 582.  
 — — — Waldeyer'sche 579.  
 — -zellschmarotzer 433.  
**Mutterzellen der Krebszellen** 135. 141. 142. 144. 145. 146. 149. 150. 154. 155. 161. 184. 188. 197.  
**Mycetozoen (Myxomyceten)** 594.  
**Mycetozoiden** 594.  
**Mycomyceten** 681.  
**Myelin, im Blute Krebskranker** 320.  
**Myeloide** 198.  
**Myeloplaxe** 198. 405.  
**Myocarcinom** 240.  
**Myom** 294. 304. 341. 346. 503.  
 — Krebsentwicklung in 340. 367.  
**Myosarkom** 428. 502.  
**Myxamöben s. Myxomyceten** 594. 677. 681.  
**Myxoboliden** 618.  
**Myxobolus cyprini** 615.  
 — Pfeifferi 614.  
**Myxoflagellaten** 594. 677.  
**Myxolipom** 346.  
**Myxom** 199. 267. 311. 341. 344. 346. 428. 501. 503. 668.  
**Myxomyceten** 589. 594. 676. 678. 679. 683. 685.  
**Myxosarkom** 38.  
**Myxosporidien** 574. 577. 597. 601. 614. 617. 618. 639. 643. 703.

## N.

**Nabelkrebs** 707.  
**Nagana** 596.  
**Nährklystiere** 22.  
**Nahrungsvakuolen der Protozoen** 587. — 699.  
**Naevus, Krebsentstehung aus** 105. — 316. 351. 354. 367. 477.  
 — pilosus 267.  
 — weicher 354.  
 — -zellen, Abstammung der 354. 440.  
**Narben-gewebe, Virchow's** 183.  
 — -krebs 373.  
**Narkotika bei Krebs** 41.  
**Nasenskrebs** 20. 24. 30. 41. 63. 238.  
**Neben-kerne der Pankreaszellen** 466.  
 — -nierenkeime, versprengte, Tumore 357.  
 — -nierenkrebs 353. 448.  
 — -schilddrüse, versprengte, Tumoren 358.  
**Nectria ditissima** 684.  
**Nectriamin, als Krebsheilmittel** 684.  
**Néoplasies glandulaires** 503.  
**Néoplasmes histoides** 503.  
**Neosporidien** 598. 614. 615.  
**Nephroid** 179.  
**Nephroide Gewebsbeschaffenheit** 105.  
**Nervenäther** 70.  
**Nerven, Eindringen von Epithelzellen** 308.  
 — -system und Krebsentstehung 79.  
 — -zellen, parasitäre Einschlüsse in 618.  
**Nester s. Krebsnester.**  
**Netz, Krebs des** 171. 188.  
**Neurin, Identität mit Cancroin** 544.  
**Neuro-carcinom** 240.  
 — fibrom 356.  
**Neurom** 182. 294. 341. 349. 428. 503.  
**Nieren-krebs** 83. 210. 238. 255. 259. 284. 339. 352. 448.  
 — Mischgeschwülste der 353.  
**Nodus caroticus, Endotheliom des** 30.  
**Noli me tangere als Krebsname** 27. 31. 41. 51. 52. 60. 66. 69. 73. 75. 94. 114. 116. 135. 199. 200. 215.  
**Nosema bombycis** 618.  
 — destruens Thélohan 615.  
 — lophii 618.  
**Noyaux cancéreux** 141.  
**Nucleoli** 414.  
 — brillants étincelants 214.  
**Nuklein** 419. 696.  
**Nutrition vicieux** 97.

## O.

**Oberhautbildungen, hypertrophische** 226.  
**Oedem, epitheliales, bei Paget'scher Krankheit** 567.  
**Oedemosarea** 38.  
**Odontom** 267. 428.



Ohrspeicheldrüse. Krebs der 63. 76. 109.  
 264.  
**Oligosporidae** 600.  
**Omentum**, Krebs des 171.  
**Onychoma** 341.  
**Oocyten** 604. 605. 609.  
**Ookinete** 598.  
**Operment**, rotes 16.  
**Ophryocystis Bütschlii** 577.  
**Orbita**, Cylindrom der 276.  
**Organellen der Protozoen** 587.  
**Organes complexes** 426.  
**Organe**, rudimentäre, Krebs der 356.  
**Organes surnuméraires** 105. 340.  
**Organe**, überzählige, Krebsentstehung aus 356.  
**Organentwicklung durch Selbstdifferenzierung** 378.  
**Organkeime**, embryonale, Geschwülste der 369.  
 -- **-parasiten** 588.  
**Osteoblasten**, Umwandlung in Epithelzellen 500.  
**Osteoid-Chondrosarkom** 370.  
**Osteoide** 182. 187.  
**Osteom** 187. 294. 341. 428. 503.  
**Ovarialeyste**, krebzig entartete 190.  
**Ovula Nabothi**, Anschwellung bei Gebärmutterkrebs 396.

## P.

**Pachydermia verrucosa** 397. 469.  
**Paget'sche Krankheit** 62. 563.  
 -- **Zellen s. Darier'sche Körperchen**.  
**Pancreaskrebs** 264. 448.  
**Pancreas**, Nebenkerne des 608.  
**Pancreatic Sarcoma** 179.  
**Panniculus adiposus**, Bindegewebsumwandlung des 223.  
**Pansporoblasten** 614. 615.  
**Panzerkrebs** 196.  
**Papillargeschwulst** (s. auch Fungus) 152. 186. 201. 265. 294. 428. 430. 502. 503. 504.  
 -- **Bakterien in** 548.  
 -- **Entwicklungserscheinungen der** 430.  
 -- **Uebergang in Carcinom** 265. 273. 442.  
 -- **Zelleinschlüsse in** 623. 634. 680.  
 -- **Unterschied gegen Epitheliom** 430.  
 -- **ulcerierende** 202.  
**Papillargewebe**, Schwund des 201.  
**Papillom**, hypertrophie 201. 204. 206. 227. 244.  
**Papillen**, hypertrophische Entwicklung präexistierender 185.  
 -- **-bildung, intrakanalikuläre** 302.  
**Papillom s. Papillargeschwulst**.  
**Parablast** 256. 296.  
**Parablastome** 296.  
**Parachromatin** 414.  
**Paracytische Elemente im Blut** 705. 706.  
**Paraffinkrätze** 326.  
 -- **-krebs** 87. 324.  
**Parakanthoma verrucosa** 557.  
**Paralinin** 414.

**Paranuclein** 414. 419. 696.  
**Parasiten**, Bosc'sche 646. 647. 650.  
 -- **echte** 588. 596.  
 -- **Einteilung** 588. 617.  
 -- **Foa's** 629. 631. 632. 637. 653. 669.  
 -- **Gaylord'sche** 628.  
 -- **im Epithelioma** 139.  
 -- **Korotneff's** 639.  
 -- **pflanzliche, im Tierkörper** 681.  
 -- **Plimmer'sche** 653. 655. 673. 674. 675. 681.  
 -- **Ruffer'sche** 637. 643. 653. 701.  
 -- **Sawtschenko's** froschlärvenähnliche 634. 643.  
 -- **Schüller'sche** 686. 690.  
 -- **Sjöbring's** 621. 663. 669. 701.  
 -- **Soudakewitsch's** 631. 633. 637. 638. 643. 653. 669. 701.  
 -- **Symbiose mit Krebszellen** 707.  
 -- **-theorien** 169. 437. 455. 519. 584. 643. 645. 692. 702. 703. 707.  
 -- **Thoma's** 621.  
 -- **und Leukoeyten**, Unterschiede 673.  
 -- **und Zellwucherung** 706.  
 -- **Vortäuschung von Zellbildungen** 644. 692.  
 -- **Wattmann's** moosartige 205. 215.  
 -- **Wirkungsweise der** 618.  
**Parenchym der Geschwülste** 89. 297.  
 -- **präexistierendes**, Unterscheidung der Krebszellen vom 388.  
 -- **-riesenzellen** 405.  
 -- **-zellenembolie** 423.  
**Pariser pathologisch-anatomische Schule** 90.  
**Paroophoron**, verlagertes überzähliges 356.  
**Parthenionis** 52.  
**Pebrinekrankheit** 575. 615. 703.  
**Pectoralis maior s. Brustmuskel**.  
**Peniskrebs** 8. 24. 42. 48.  
**Perithel**, Ausgang des Cylindroms vom 274.  
**Peritheliome** 299. 303. 304. 311.  
**Peritheliom**, parasitäres 679.  
**Perithel- und Endothelwucherung**, Unterscheidung 304.  
**Perlgeschwülste** 221. 569.  
 -- **- Parasiten in** 559.  
 -- **-krebs s. Cholesteatom**.  
 -- **-kugeln** 281. 336. 404.  
**Pflanzenparasitäre Theorie** 675. 681.  
 -- **-parasiten** 676. 684.  
 -- **- im Tierkörper** 681.  
**Pflasterbehandlung des Krebses** 71. 72.  
 -- **-epithelien**, Krebsprüfe aus 280.  
 -- **-epitheliom** 431.  
 -- **-zellenkrebs** 280. 282.  
**Pfropfungen**, Reverdin'sche 258.  
**Phlebitis** 171.  
 -- **cancerosa** 118.  
**Phlogiston** 69.  
**Phosphate im Krebs** 143.  
**Phosphor im Epithelioma** 139.  
**Phycomyeten** 597. 681. 682. 683.  
**Phyllodes** 180.  
**Phyma** 4. 5.

- Physalide 272. 275. 698. 699.  
 Physaliphoren 635.  
 Phytotomen 133.  
 Pianese-Plimmer'sche Gebilde 627.  
 Pigment, eisenhaltiges im Krebs 459.  
 — epithelien 356.  
 — körner 184.  
 — krebs s. Carcinoma melanodos.  
 — produktion(Zellen) des Krebses 130.  
 132. 137. 141. 142. 149.  
 Pilze 658. 676. 685.  
 Pimelodea 628.  
 Pituita 53.  
 Plasmadiophora 596. 682.  
 Plasmatischer Ernährungsstrom, Epithel-  
 anwachsung durch 537.  
 Plasmentheorie 476.  
 Plasmodien 576. 594. 598. 627. 681.  
 Plasmodiophora brassicae 676. 679. 681.  
 685.  
 — Vitis (Californica) 678.  
 Plasmodiophoraceae 676.  
 — drama der Protozoen 588. 596.  
 — some 459.  
 Plastogamie 594.  
 Plattenepithel, Entstehung aus Flimmer-  
 epithel 491. 497.  
 — aus Zylinderepithel 491. 496. 497.  
 499.  
 — Ueberwucherung durch 494.  
 — carcinom 280. 381. 490. 492. 707.  
 — durch Paget'sche Krankheit 565.  
 — verhorntes 492. 493.  
 — nester 259.  
 Plattenepithelien, Umwandlung im Chole-  
 steatom 281.  
 — verfahren, Born'sches (Petersen'sches)  
 393. 401. 702.  
 Plethora 69.  
 Pleuraendotheliom 301. 302. 310.  
 — Metastasen des 308.  
 Pleurakrebs 315. 517.  
 Pleuritis carcinomatosa 294. 525.  
 Pneuma, Lehre vom 11.  
 Pneumatiker 9.  
 Pockenkrankheit der Karpfen 615.  
 Polkörperchen s. Centrosomen.  
 Polycystiden der Gregarinen 577.  
 Polyp als Name für Nasenkrebs 41. 63.  
 Polysporidae 600.  
 Polysporocystidae 605.  
 Pompholyx 16.  
 Pourficus 28.  
 Poussière chromatique 646.  
 Präcipitine gegen Tierweiß im Blute  
 Krebskranker 546.  
 Primitivkeime und -gewebe 256.  
 Probeexzisionen 140.  
 Proliferationsreiz 705.  
 Prosoplasie 470. 486. 487.  
 Prostata-hypertrophie 180.  
 — krebs 403. 514.  
 Protargon, Cancerinerzeugung aus 544.  
 Protein-bioxyd im Krebssaft 154.  
 — stoffe im Krebs 156. 157. 160. 177.  
 186.  
 Proteus mirabilis Hauser 549.  
 Proto-coccaceen 683.  
 — meriten der Gregarinen 610.  
 — myxidea 594.  
 — plasma 412.  
 — Colloidentartung 636.  
 — Färbbarkeit des 638.  
 Protozoen, Allgemeines 587. 589.  
 — als Krebserreger 543. 619. 620. 621. 626. 628. 629. 631. 633. 634. 637. 643. 655. 670. 686. 691.  
 — Cystenstadium der 588.  
 — Dauercysten der 634.  
 — geschwulsterzeugende 643.  
 — incystierte 634.  
 — infektionen, Spontanheilung von 618.  
 — Klassen der 572. 588. 616. 658.  
 — Nahrungsvakuolen der 587. 589. 599.  
 — nicht incystierte 635.  
 — Reinkulturen von 593. 626. 629. 639.  
 — Umwandlungsmöglichkeit einer in die andere 643.  
 — und Zellen, Unterschiede 692.  
 — Untersuchungstechnik der 609.  
 — Vermehrungsfähigkeit der 618.  
 — Zellentötung durch 708.  
 Prozesse, metastatische 238.  
 Psammosarkom 276.  
 Psammom 267. 285. 458.  
 Pseudo-alveolen 406.  
 — cancer 134. 135. 199. 200. 201. 204. 211. 212. 227. 528.  
 — s. auch Cancroid, Epithelioma und Hautkrebs.  
 — geißelformen der Rhizopoden 627. 628.  
 — kerne des Pankreas 609.  
 — metaplasie 498.  
 — milch im Mammakrebs 460.  
 — mitosen 626. 674.  
 — navicellen der Gregarinen 577. 612.  
 — plasmata 165.  
 — plasmodiden 595.  
 — plasmodium 595. 627.  
 Psoriasis buccalis, Krebs aus 399.  
 Psorospermien 610.  
 — bei Paget'scher Krankheit 564.  
 — eiförmige 574. 597.  
 — in Epitheliomen 570.  
 — krankheit der Kaninchenleber 573. 589. 605. 607.  
 Psorospermose, folliculaire végétante 561.  
 Pulvis serophulosus et antihecticus 7.  
 Punktions-flüssigkeit, blutige bei Pl ~~krebs~~ 315. 525.  
 — öffnungen, Krebsentwicklung in  
 Pus ichoreux 101.  
 Pyämie, chromatische 660.  
 — Entstehung der 171.  
 Pyin im Epithelioma 139.  
 im Krebs 167. 189.  
 Pyknose 420.  
 Pyloruskrebs 91. 188. 246. 250.  
 Pyonoma 179.  
 Pyrenomyceten 684.

## Q.

Quecksilber als Krebsmittel 77.

## R.

Racines du Cancer 65.  
 Radiolaria 588. 594.  
 Radix China als Krebsmittel 35.  
 Realgar 52.  
 Rectumernährung bei Speiseröhrenkrebs 21.  
 Regeneration 379.  
 Reizursache des Krebses 332. 337.  
 Reproduktionsenergie, latente 706.  
 Resina abietis 52.  
 — auri 52.  
 Retentionsgeschwülste 340. 367.  
 Reticulum als Fettmetamorphose 184.  
 — des Carcinoma (reticulare) 132. 156. 157.  
 Rhabdomyom 383. 428.  
 Rhizopodeida 626. 628.  
 Rhizopoden 572. 588. 589. 626. 627. 628.  
 — Sarkodeform der 626.  
 Rhopalcephalus 640. 641. 643. 669.  
 Riesengregarine 612.  
 Riesenkerne bei unvollkommener Mitose 625.  
 — -mitose 625.  
 — -zellen und Krebs 384. 403. 446. 685. 699.  
 Riffzellen, Epithelzellenumwandlung in 281.  
 Rodent ulcer s. Ulcus rodens.  
 Rom, altes, Krebslehre im 6.  
 Rußwarzen 326.

## S.

Saccharomyces apiculatus 660.  
 — litogenes 667.  
 — neoformans 664. 666. 672.  
 — niger 660.  
 Saccharomycetes 658. 668. 672.  
 Saccharomycosis hominis 661.  
 Säftemischung, krankhafte 318.  
 Saftinfektion 347.  
 Saftspalten, Eindringen von Epithelzellen 308.  
 — -endothelien, Endotheliombildung aus 299.  
 — und Zelleinschlummerung 597.  
 Sakralgeschwulst, angeborene, Krebsentwicklung aus 241.  
 Sal calepinum 51.  
 — colcotharinum acutum 51.  
 Salbenbehandlung des Krebses 3. 14. 25. 27. 30. 35. 36. 42. 43. 49. 71. 72.  
 Samenblase, Parasiten der 617.  
 Sandkörner im Krebs 266.  
 Saphranophilie 630.  
 Sarcocarcinom 285.  
 Sarcocystis Miescheriana 615.

Sarcolemmkkerne, Krebsentwicklung aus 248. 284.  
 Sarcoma alveolare 268. 274. 285.  
 — carcinomatosum 276.  
 Sarcome commun 102.  
 Sarcoma deciduocellulare 360.  
 — endotheliale 304.  
 Sarcome médullaire (s. auch Medullary sarcoma) 90. 93. 98. 99. 103. 128. 182.  
 — vasculaire 103.  
 Sarkodenformen im Krebs und Sarkom 646.  
 Sarkom 40. 42. 59. 84. 182. 196. 265. 267. 294. 312. 341. 359. 428. 441. 480. 502. 503.  
 — albuminöses gutartiges 197.  
 — Altersabhängigkeit des 441.  
 — Arten des 197. 198. 199.  
 — Ausbreitung des 514.  
 — Definition des 478.  
 — endotheliales 311.  
 — experimentelle Erzeugung von 371.  
 — gallertartiges 190. 192.  
 — Generalisation des 198.  
 — Malignität des 346.  
 — mit geschwänzten Körperchen 197.  
 — plexiformes 312.  
 — Uebergang in Endotheliom 298.  
 — und Krebs, Mischform 304.  
 — Unterschiede gegen Krebs 224. 241. 285.  
 — Ursprung des 199. 344. 547. 650. 662. 667. 668. 687. 688.  
 — Verkäsung des 457.  
 Sarkosporidien 574. 577. 598. 614. 615. 618.  
 Sarrakrankheit 596.  
 Säugling, maligne Tumoren beim 354.  
 Schachtelzellen 161. 244.  
 — Entstehung bei Krebserweichung 155.  
 Schädelknochen, Cancroid der 248.  
 Scheidenkrebs 173. 263. 524.  
 Schenkelkrebs 170. 171.  
 Schichtungs-kugeln der Endotheliome 300.  
 — — des Krebses 300. 460.  
 Schilddrüse, Colloidgeschwülste der 189.  
 — Krebs der 76. 238. 254. 255.  
 Schizogenie 603. 604. 627.  
 Schizonten 603.  
 Schlauchbildung bei Muskelzellenneubildung 578.  
 — — durch Sporozoen 578.  
 — — epitheliale 384.  
 — -knorpelgeschwulst 271.  
 — -sarkom 273.  
 Schleifen, chromatische im Zellkern 419.  
 — verirrte, bei der Zellteilung 418.  
 Schleim-cancroid 274. 280.  
 — -degeneration des Krebses 454.  
 — -drüsen, Krebsentwicklung aus 277. 492.  
 — -gerüstkrebs 194.  
 — -gewebe 194. 275.  
 — — Entstehung aus Bindegewebe 499.  
 — -haut, Epidermoidalwerden der 498.  
 — — -epitheliome 430. 431.  
 — — -krebs 105. 109. 185. 205. 232. 382. 403. 406.  
 — -krebs s. Carcinoma colloides.  
 — -metamorphose 273.

- Schleim-produktion bei Gallertkrebs 188.  
   245. 300. 449.  
 — -substanz 257.  
 — -zellenkrebs 194.  
 Schlummerzellen 293. 506.  
 — -theorie 506. 509.  
 Schmerzen, ausstrahlende, bei Krebs 9. 36.  
   65. 396.  
 Schmerzlinderung bei Krebs 14.  
 Schornsteinfegerkrebs 87. 107. 116. 178.  
   200. 324. 349.  
 Schwamm, animalischer 538.  
 Schwämme, gefäßreiche 185.  
 Schwangerschaft, Stationärbleiben von  
   Krebs in 533.  
 Schwanzdarm, Reste, Krebs aus 357.  
 Schweißdrüsen, Cancroid der 214. 230.  
   241. 263. 280. 336.  
 Schwiele 267. 288. 333. 642.  
 Sécrétion interne 449.  
 — morbide 102. 103.  
 Sekretionstheorie 101.  
 Seminium morbi des Krebses 132. 159.  
 Saphyros 21. 34. 40.  
 Saphyros cancrosum 26.  
 Seröse Häute, Krebsmetastasen in 239. 265.  
 Serum lactis als Krebsmittel 71.  
 — -schmarotzer 433.  
 — -sporidien 617.  
 Sichel-bildungen bei Kernzerfall 634. 636.  
 — -keime der Sporozoen 577. 578. 599.  
   601. 602. 603. 612. 633. 636. 640.  
 Siphonoma 185. 266. 271.  
 Sirenenbildung mit Krebs 352.  
 Sirey 51.  
 Skirrhus 5. 7. 12. 21. 26. 33. 34. 40. 41.  
   42. 45. 46. 48. 58. 59. 61. 64. 67. 68.  
   71. 72. 73. 74. 75. 76. 78. 84. 87. 89.  
   91. 93. 94. 95. 97. 98. 99. 100. 101.  
   102. 103. 105. 106. 107. 109. 110. 111.  
   112. 113. 114. 116. 128. 136. 153. 162.  
   178. 179. 181. 182. 183. 184. 186. 187.  
   188. 200. 236. 237. 265. 278. 279. 282.  
   285. 291. 304. 311. 350. 369.  
 — der Mamma 14. 50.  
 — per transmutationem 32.  
 Skrofulöse Geschwülste 110.  
 Society for investigating the nature and  
   cure of cancer 81.  
 Solanoide Gewebsbeschaffenheit 105.  
 Solanum s. Succus solani.  
 Solidarpathologie 7. 104.  
 Sonchus als Krebsmittel 35.  
 Sondentherapie bei Speiseröhrenkrebs  
   22. 36.  
 Spannung, regenerative 705. 706.  
 Speicheldrüsen, Adenocarcinom der 312.  
   301.  
 — Endotheliom der 311.  
   — -geschwülste 299. 303.  
   — -krebs 265. 400. 703.  
 Speiseröhrenkrebs 21. 36. 37. 249. 283.  
   368. 369.  
 Spindeln, achromatische im Zellkern 419.  
   472.  
 Spiritus aetherei 70.  
 Spongoid inflammation 83. 182.  
 Sporangien 659. 682. 683.  
 Sporencysten 622. 624. 626. 633. 634.  
   635.  
 Sporen erster und zweiter Ordnung bei  
   Sporozoen 576.  
 Sporidien 574. 576. 628.  
 Sporo-blasten 576. 600. 604. 612. 614.  
 — -dukten der Gregarinen 612.  
 — -genie 604.  
 Sporoidzellen 685.  
 Sporo-phoren 627.  
 — -spermien der Gregarinen 577.  
 — -zoen 572. 576. 588. 596. 682. 694. 706.  
   706.  
 — — Allgemeines über 597.  
 — — Arten der 576. 577. 597. 598. 601.  
   614.  
 — — Entwicklung der 613. 635.  
 — — geschwulsterzeugende 643.  
 — — Infektionsbedingungen und -wege  
   der 616. 617. 640. 642.  
 — — in Geschwülsten 560. 561. 576. 588.  
   614. 620. 626. 628. 629. 631. 633. 634.  
   635. 636. 637. 638. 639. 643. 649. 651.  
   652. 669. 705.  
 — — Pathogenität der 645.  
 — — Reinkulturen von 619. 649.  
 — — -theorie 619.  
 — — Vorkommen der 616.  
 — -zoiten 598. 599. 602. 603. 604. 605.  
   611. 633. 641. 642.  
 Sprouting fungi s. Sproßpilze.  
 Sproßpilze 658. 662.  
 Squirrhe s. auch Skirrhus.  
 — atrophique 182.  
 — des conduits lactés 182.  
 — en cuirasse 182. 196.  
 — globuleux 182.  
 — indolent 95.  
 — lardacé 182. 212.  
 — ligneux 182.  
 — postuleux 182.  
 — rameux 182.  
 Squirrhes laitens 95.  
 Stachelzellen, Degeneration der 455.  
 Steatom 182. 188.  
 Steiß-cysten, Krebs der 357.  
 — -drüse, Luschka'sche, Krebs aus 357.  
 Stercus s. Dreckapotheke.  
 Sterigma 659.  
 Sternphasen bei der Zellvermehrung 416.  
 Stroma der Geschwülste 89. 129. 136. 149.  
   150. 151. 161. 175. 183. 184. 185. 187.  
   188. 190. 191. 193. 206. 207. 223. 224.  
   229. 231. 232. 238. 240. 242. 250. 263.  
   265. 272. 278. 279. 281. 285. 291. 405.  
   430.  
 — Bildung des 238. 262. 284. 582.  
 — Degeneration des 308. 309. 453.  
 — der Geschwülste, Entstehung des 310.  
   311. 481. 507. 508. 510. 515.  
 — gallertartige Umwandlung des 246.  
 — gut- und bösartiger Geschwülste 430.  
 Knochentextur bei 187.  
 — Narbenschumpfung des 266.

Stroma, Reizung des, durch carcinomatöse Körper 258.  
 - Senilität des 231.  
 Strombodes 628.  
 Struma 267.  
 — s. auch Fungus (medullaris).  
 — carcinomatosa 358. 450.  
 — gelatinosa, Metastasen der 450.  
 — mammae 38.  
 Stückchendiagnose 233.  
 Stützgewebe, Metaplasie des 496.  
 Sublimat als Krebsmittel 74.  
 Submaxillardrüsen, Krebs der 306.  
 Substanz, anaplastische 485.  
 Substance cérébriforme 100.  
 — mucoide 457.  
 — squirrhe cancéreuse 100.  
 Substanzen, fremde Lobstein's 100.  
 Substanz, hyaline, des Krebsstroma 152.  
 Substance opaque fibreuse 100.  
 Substitution de proche en proche 174.  
 Substitutionstheorie, Robin'sche 292.  
 Succus formativus 127.  
 — solani 16. 36. 41. 45. 69. 72.  
 Suctoria 588.  
 Symbioten 588.  
 Synchytrien 682.  
 Syncytium cornée 567.  
 — Geschwülste des 359. 360.  
 Syncytium Anemones 683.  
 Syphilis und Krebs 709.  
 Systemerkrankung 326.

## T.

Talgdrüsen bei Hautkrebs 109. 226. 228. 263. 280. 336.  
 Telephia 18.  
 Teerkrebs 87. 324. 349.  
 Teleangiektasie s. Fungus haematodes.  
 Telephia ulcera 47.  
 Telosporidia 598. 609.  
 Temperament, phlegmatisches, als Krebsdisposition 320.  
 Teratome 341. 440.  
 Terebinthinae abietis 42.  
 Tetrasporocystidae 605.  
 Textur, alveoläre, des Krebsstroma 153.  
 — areolare, des Krebsstroma 153.  
 Theliome 503.  
 Théorie mixte 292.  
 Theriak 13. 31. 43.  
 Thrombosen, Umbildung in Krebs 250. 286.  
 Thyma s. Thymium.  
 Thymian als Krebsmittel 46.  
 Thymium 8. 10. 17. 41.  
 Thymos s. Thymium.  
 Thymusdrüse und Antiepithelkörperbildung 535.  
 Tierexperiment mit Krebs 65. 93. 101. 170. 233. 348. 371. 399. 422. 439. 500. 526. 528. 530. 532. 534. 536. 542. 545. 547. 549. 619. 628. 649. 660. 661. 666. 669. 671. 672. 673. 674. 675. 679. 682. 689.

Tissu aréolaire 153.  
 — cancéreuse 90.  
 — lardacé 179.  
 Tissus extraordinaires 340.  
 — homologues 91. 100.  
 Tochterzellen 146. 154. 155.  
 Toxische Theorie 488.  
 Trame aréolaire à parois fibreuses 194.  
 — celluleuse 103.  
 — cellulofibreuse 102.  
 — de tissu conjonctif 197.  
 Transformismus, phylogenetischer 487.  
 Transplantationsrezidiv 233. 235.  
 Traubenfungus 196.  
 Trauma als Krebsursache 318. 332. 337. 690. 706.  
 Triaster 418.  
 Trichoma 241. 267.  
 Trichomonas hominis 596.  
 — vaginalis 596.  
 Tripelphosphate im Krebs 143.  
 Troikartexploration 233.  
 Trypanosoma Evansi 596.  
 Trypanosomen 576. 596. 617.  
 Tsetsefliegensteche 596.  
 Tuberkel, carcinomatöser 169.  
 Tuberkulose und Krebs 169. 186.  
 Tuciam als Krebsheilmittel 25.  
 Tumeurs atypiques 503.  
 — complexes 427.  
 — composées 427.  
 Tumeur épidermale 201.  
 — épithéliale 201.  
 — fibro-plastique 180. 197. 340.  
 Tumeurs adénoides 108. 269.  
 — avec plaques à noyaux multiples 198.  
 — cancéroïdes aréolaires pultacées 210.  
 — cancéroïdes épithéliales 210.  
 — embryo-plastiques 197.  
 Tumeur épithéliale et épidermale 200.  
 Tumor basocellulaire 312.  
 — erectilis 182.  
 Krukenberg'scher 305.  
 Tumoren s. Geschwülste.  
 Tumeurs hétérotopiques 503.  
 Tumores humorales 11.  
 Tumeurs metatypiques 503.  
 Tumores minuti 33.  
 — oedematosi 40.  
 — praeter naturam 11. 14.  
 Tumeurs sarcomateuses 197.  
 — simples 427.  
 — typiques 503.  
 Tyroma 179.

## U.

Uebergangsbilder 497. 510.  
 — epithel 224. 273.  
 Ueberhäutungsprozeß 229.  
 Ulcera, Einteilung der 47.  
 Ulcération diffuse (Cancéroïd) 214.  
 Ulcères cancéreux (carcinomateux) s. Krebs, ulcerierender.  
 — rongeants 199.

Ulcus cancrum s. Krebs, ulcerierender.  
 — exedens 215.  
 — rodens 215. 232. 261. 262. 349. 406. 502.  
 — rotundum, Krebsentwicklung aus 374.  
 Umschläge s. auch Kataplasmen.  
 — Essig- 75.  
 — Kampferwein- 72.  
 Unguentum Aegyptiacum 3.  
 — Elemi 49.  
 — quod repellit et digerit 14.  
 Urachus, Krebs des 256.  
 Urnierengang, Abstammung des 225. 234.  
 — Geschwülste des 704.  
 Urnierenreste, Cysten aus 369.  
 Urogenitaltractus, Geschwülste des 352—357.  
 Ursegmente 295.

## V.

Vakuolen in Krebszellen als parasitäre Produkte 421. 461. 469. 639. 648 651. 698. 699.  
 — — als Parasiten 651. 698.  
 — kontraktile der Protozoen 587. 589. 590. 657. 699.  
 — pulsierende bei Plasmodien 679. 699.  
 Vakuolisierung bei der Kerndegeneration in Krebsen 421. 461. 469.  
 Vampyrismus 97.  
 Vapor 522.  
 Vasa vasorum und Krebsausbreitung 515.  
 Vaskularisation des Krebses 174. 175. 176.  
 Vegetation, dendritische 184.  
 Venen, als Krebs-Ausbreitungsweg 514.  
 — als lokaler Krebsursprung 108. 159. 168. 178. 249. 250. 513.  
 — im Krebs 175. 334.  
 — Krebs der 105. 118. 168. 516.  
 — Krebseinbruch in die 513. 514. 515.  
 — -netz des Krebses 9. 34. 65. 73. 105. 108. 186. 319.  
 — -strom, rückläufiger 516.  
 — verschleppte Epithelzellen in 233.  
 Verdauungsvakuolen 675. 699.  
 Vererbungstheorien 365. 431.  
 Verhornungsprozeß s. Hornzellen.  
 Verjüngungstheorie 432.  
 Verruca s. auch Warzen.  
 — carnea seu mollusca 276.  
 — madida seu myrmecium 276.  
 — rhagadoidea 203.  
 — ventriculi 21. 50.  
 Verwitterungskrebs 114.  
 Vitaltheorie 535.  
 Vogelauge, Leyden'sches 680. 699.  
 Vulvakrebs 460.

## W.

Wabentheorie 412.  
 Wanderzellen s. Leukocyten.  
 Warzen 182. 201. 267. 440. 469. 504.

Warzen, angeborene 356.

— Bakterien in 548.

— Bau der 139. 214.

— -geschwulst 200.

Warze, Uebergang in Krebs 83. 114. 316. 356. 460.

Warzen, ulcerierende 202.

Wechselgewebe 287.

Weinstock, Geschwülste des 678.

Wickham'sche Parasiten s. Darier Körperchen.

Wolff'scher Körper, Geschwülste des 353.

Wucherung, periacinöse 506.

Wundrezidiv des Krebses 323.

## X.

Xeroderma 326.

X-Zellen Unna's 455.

— Unterscheidung von hyaliner Detrition 456.

## Z.

Zahnfleisch, Krebs des 263.

Zahnkeime, Cysten aus 369.

Zaratau 50.

Zelle s. auch Krebszelle.

Zellbefruchtung 434. 435. 438.

Zellbefruchtung, pathologische 440.

Zellbildung, endogene 145. 174. 189. 202. 221. 415. 621. 632. 633. 638. 699. 700.

— freie, Lehre von 125. 131. 133. 159.

— gebundene 133.

— intermuskuläre 223.

— überschüssige 342.

Zelle, Definition der 145.

Zelleinschlüsse s. unter Krebszellen.

Zelle, tierische und pflanzliche 125.

— Variation der 497.

Zellen, Altersmetamorphose der 459.

— amöboide s. Leukocyten.

— — Bewegungen der 421.

— Anaplasie von 312. 383. 475. 476. 484.

— 485. 487. 489.

— anaplastische, Proliferationsreizung

471.

— chemische Bestandteile der 418.

— Colloidartung der 245.

— desmoplastische 478.

— Einschachtelung der, im Krebs 123.

— 161. 244. 447. 699.

— Einschlummern der 506.

— Einschlüsse in, s. unter Krebszellen.

— embryonale im Krebs 228. 368. 475.

— Entdifferenzierung von 383. 471. 480.

— 485. 499.


— epitheloide 296. 355.

— Erwachen der 506.

— -ersatz, Unregelmäßigkeiten im

— Fortpflanzung der 415.

— gallertige Metamorphose der 24

- Zellen, geschwänzte, s. unter Körperchen.  
 — Geschwulsterkrankung der 486.  
 — Haupt- und Nebenplasma in den 473.  
 — hyperchromatische 470.  
 — hypochromatische 470. 476.  
 — infektiöse 439. 440. 442.  
 — jugendliche 475.  
 — Konjugation der 244.  
 — konzentrische der Krebszellen 135. 141.  
 — Kopulation der 299. 442.  
 — — mit kontagiösem Ferment 434.  
 — -krebs 181. 183.  
 — -mäntel, Entstehung der 276.  
 — Membran der 698.  
 — -metaplasie 368. 442. 484. 489. 495.  
 496. 497. 498. 501. 508. 510.  
 — mit vermehrter Chromosomenzahl 475.  
 — neoplastische 426. 427.  
 — normale, Umwandlung in krebsige  
 445. 451. 462. 463. 540. 654. 703. 706.  
 — -ödem bei Paget'scher Krankheit 567.  
 — Proliferationsvermögen 422. 446.  
 — Reduktionsteilung von 475.  
 — Regenerationsfähigkeit der 421.  
 — -rückbildung 495. 498.  
 — Rückkehr in den Jugend-(Indifferenz-)  
 Zustand 283. 471.  
 — Umdifferenzierung 499.  
 — und Protozoen, Unterschiede 692.  
 — verirrte s. unter Keime.  
 — Wandsubstanz der 698.  
 — widerstandslose und Geschwulstbildung  
 440.  
 — -wucherung bei Erwachsenen 379.  
 — — durch fortlaufende Zellansteckung  
 434.  
 Zellformen in Krebszellen 646.  
 — nicht ineinander übergehende 496.  
 Zellgewebige Gebilde 182.  
 Zellgewebs-krebs 116. 152. 153.  
 — -neubildung, embryonale 198.  
 Zellgranula, Altmann'sche 413. 663.  
 Zellhöhlräume s. Bruträume.  
 Zellinkrustation durch Krebsmetamorphose  
 157.  
 Zellinvagination 273.   
 Zellkerne s. auch Kerne.  
 — Absterben der 461.  
 — chemische Bestandteile der 419.  
 — Degenerationserscheinungen der 420.  
 436. 461. 634.  
 — Entstehung der 145. 146.  
 — Färbbarkeit der 638.  
 — höhere und niedere 654. 655.  
 — in Krebszellen s. Krebszellen.  
 — Metamorphose der 191. 193.  
 — Polkörperchen der 421.  
 Zellkerne, Spezifität der 145.  
 — Struktur der 413.  
 — vergrößerte 148.  
 — Zentralkörper der 421.  
 Zellkernschlauch, Felix'scher 578.  
 Zellmembran 412.  
 Zellnester 149. 150. 224.  
 Zellparasiten 573. 588.  
 Zellparasitismus 433. 576. 584.  
 Zellproliferation, endotheliale 304.  
 Zellprotoplasma, funktionelle Aeußerungen  
 des 674. 699.  
 — Verfettung des 453. 454.  
 — Verhornung des 696.  
 Zellräuber s. Parasiten, echte.  
 Zellschicht, Langhans'sche 359.  
 Zellspezifität, Entstehung der 473.  
 Zellteile, acidophile und basophile 655.  
 Zellteilung s. Karyokinese.  
 Zelltheorien 409.  
 Zelltötung durch Bazillen und Protozoen  
 708.  
 Zelltypen 256.  
 Zellvermehrung 220.  
 Zellwucherung, Ursache der 222. 223.  
 Zellzapfen und -Nester 138.  
 Zellzylinder s. Krebszylinder.  
 — pseudoacinöse 270.  
 Zoocysten 681.  
 Zoogloea 413. 548.  
 Zooten 640. 641. 642.  
 Zoophyt als Krebsparasit 537.  
 Zoosporen 579. 596. 677.  
 Zotten, Bedeutung beim Zottenkrebs 186.  
 — -bildung bei Zottenkrebsentstehung 186.  
 — -krebs 184. 205. 266. 280. 623.  
 Zungenkrebs 48. 71. 263. 399. 617. 690.  
 Zwillings-theorie 443.  
 Zwischenblatt der Keimanlage 295.  
 Zwischenwirtsfrage 681.  
 Zylinder-epithel, Entstehung aus Alveolar-  
 epithel 490.  
 — — Plattenepithelkrebs auf 494.  
 — — Umwandlung in Plattenepithel 491.  
 493. 496. 497. 499.  
 — -epithelialcancroid 207. 210. 248.  
 — -epitheliom 431.  
 — -epithelkrebs 207. 263. 270. 280. 423.  
 468. 707.  
 — — hyaline 272. 273.  
 — — -krebs, Fettmetamorphose des 282.  
 — — Schleimmetamorphose des 273. 282.  
 — — Ursprung des 386.  
 — -zellen s. auch Krebszellen.  
 — — in Speiseröhrenkrebsen 368.  
 — — -schleimkrebs 449.  
 Zylindrom s. Cylindroma.

**Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei), Naumburg a. S.**









Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdruckerei)



11



LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER  
STANFORD, CALIFORNIA 94305

Ignorance of Library's rules does not exempt  
violators from penalties.

25M-9-70-28042



RC  
275  
W85  
1907  
LANE  
HLSI

D. . . 329  
Dec. . . 437  
Jan 3

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
MEDICAL CENTER  
STANFORD, CALIF. 94305

4

2000 .

1750

1550

4000

24

...

...

